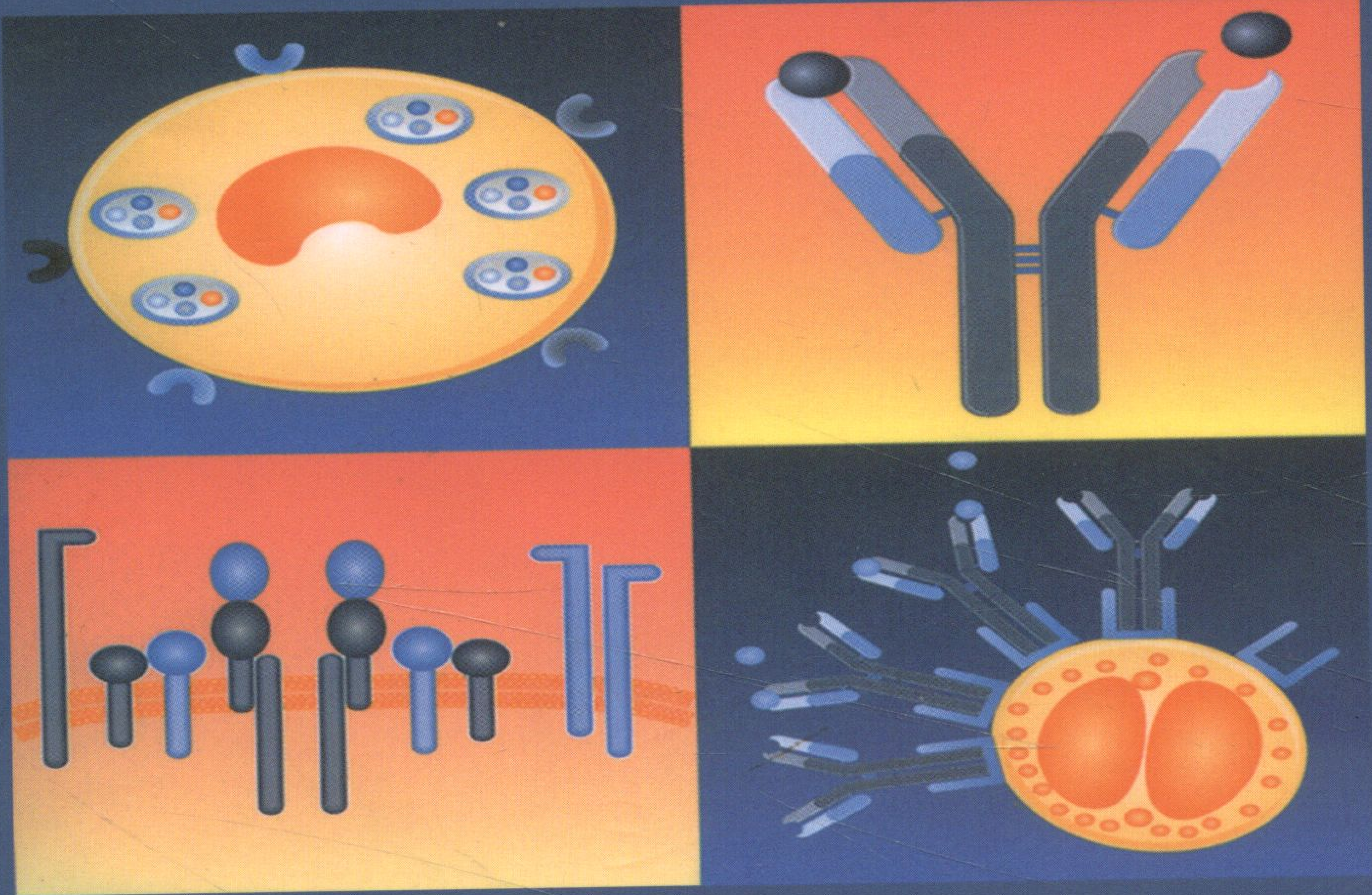
شرح علم المناعة الطبية



تأليف

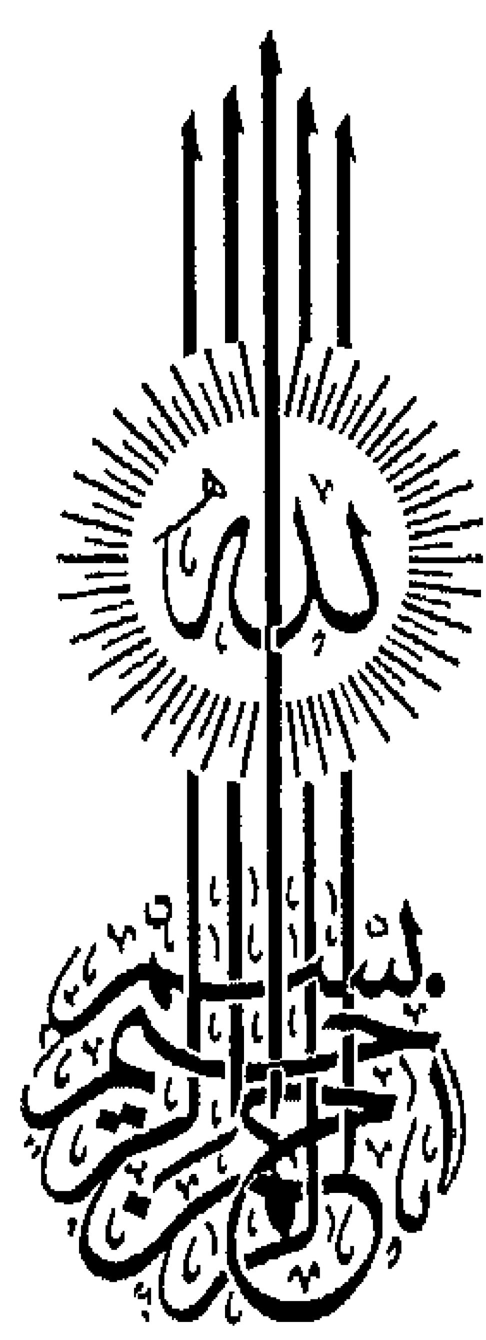
ثاو دوان - روجر ميلفولد - كارل والتنبو

ترجمة

أ.د. محمد عثمان جاد الرب　　د. عادل بن عمر المقرن

جامعة الملك سعود

النشر العلمي والمطابع



شرح علم المناعة الطبية

تأليف

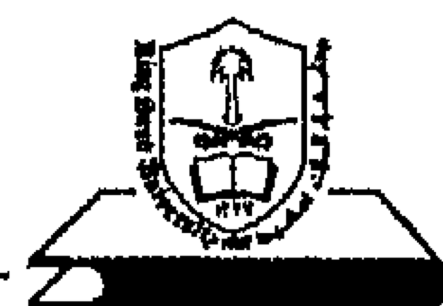
ثاو دوان-روجر ميلڤولد-كارل والتنبو

ترجمة

أ.د. محمد عثمان جادالرب
أستاذ واستشاري
أمراض المناعة والحساسية

د. عادل بن عمر المقرن
أستاذ المناعة المشارك
واستشاري أمراض المناعة

كلية الطب - جامعة الملك سعود



النشر العلمي والمطابع - جامعة الملك سعود

ص.ب ٦٨٩٥٣ - الرياض ١١٥٣٧ - المملكة العربية السعودية

فهرسة مكتبة الملك فهد الوطنية أثناء النشر
دوان، ثاو
شرح علم المناعة الطبية. / ثاو دوان؛ روجر ميلفولد؛ كارل والتنبو ؛
محمد عثمان جادالرب، عادل بن عمر المقرن. - الرياض، ١٤٣٣هـ
٦١٩ ص؛ ١٧ x ٢٤سم
ردمك: ٩-٩٥٩-٥٥-٩٩٦٠-٩٧٨
١- المناعة أ. ميلفولد، روجر (مؤلف مشارك) ب. والتنبو، كارل (مؤلف مشارك) ج. جاد الرب، محمد عثمان (مترجم) د. المقرن، عادل بن عمر (مترجم) هـ. العنوان.
ديوي ٦١٦,٠٧٩ ١٤٣٣/٨٥٨

رقم الإيداع: ١٤٣٣/٨٥٨
ردمك: ٩-٩٥٩-٥٥-٩٩٦٠-٩٧٨

حكمت هذا الكتاب لجنة متخصصة شكلها المجلس العلمي بالجامعة، وقد وافق المجلس العلمي على نشره بعد اطلاعه على تقارير المحكمين في اجتماعه الرابع للعام الدراسي ١٤٣٢/ ١٤٣٣هـ، والذي عقد بتاريخ ٢٥/ ١١/ ١٤٣٢هـ الموافق ٢٣/ ١٠/ ٢٠١١م.

مقدمة المترجمين

الحمد لله والصلاة والسلام على أفضل المرسلين سيدنا محمد وعلى آله وصحبه أجمعين.

لا تخفى أهمية تعريب كتب العلوم الطبية حتى نتمكن من توفير مكتبة عربية متكاملة تمكن من تدريس الطب والتقنيات الطبية باللغة العربية لقد وقع اختيارنا على هذا الكتاب لقلة الكتب العربية في مجال المناعة الطبية بالإضافة إلى أنه يصلح لتدريس المادة لطلاب الطب والأسنان والعلوم الطبية. لقد التزمنا في ترجمة المصطلحات الطبية بالقاموس الطبي الموحد وفي حالة عدم وجود المصطلح في ذلك القاموس اجتهدنا بوضع الترجمة حسب المعنى وفي بعض الأحيان رأينا أنه من الضروري ذكر المصطلح المرادف باللغة الإنجليزية. لقد استحدثنا أيضاً في هذا الكتاب استخدام اختصارات باللغة العربية كلما سنحت الفرصة وذلك بهدف اختصار الجمل الطويلة بحروف مختصرة كما هو ملاحظ في الكتب الطبية الإنجليزية.

وفي الختام نتقدم بالشكر لجامعة الملك سعود ممثلة في إدارة النشر العلمي ومركز الترجمة على ما قدماه من تشجيع ودعم لترجمة هذا الكتاب.

المترجمان

مقدمة المؤلفين

كتاب موجز المناعة الطبية موجه أساساً للقارئين في مجال صحة الإنسان ولطلاب الطب على وجه الخصوص. ويركز الكتاب على جهاز المناعة في الإنسان دون الرجوع للأحياء الأخرى إلا في حالات محدودة. ويهدف المؤلفان إلى التركيز على المعلومات الهامة والأساسية لفهم جهاز المناعة ولم يقصد به أن يحتوي على معلومات دقيقة تتعلق بالجينات والجزيئات والتي تتوفر في كتب متعمقة كثيرة في المكتبة الطبية. يصلح هذا الكتاب أيضاً للدارسين في مجالات العلوم الطبية والتمريض والمهارسين الذين يسعون لتجديد معلوماتهم الأساسية.

كيفية ترتيب الكتاب:يبدأ الكتاب بعرض أساسيات المناعة مثل المناعة الطبيعية وما تقوم به الخلايا والجزيئات من نشاط ضد الميكروبات، ثم يشرح الكتاب المناعة المكتسبة والخلايا الليمفاوية المنوطة بهذه الوسائل الدفاعية مع شرح الفرق بينهما، ثم يشرح الكتاب كيف تتفاعل مكونات الجهاز المناعي مع بعضها لإحداث الاستجابات المناعية المطلوبة، ثم تتناول بعض الفصول الأمراض الناتجة عن قصور الجهاز المناعي أو الاستجابات المفرطة والتي تؤدي لتفاعلات الحساسية.

علامات مميزة:يتميز الكتاب بعدة أساليب لدعم المعلومات وربطها.

•يضم الكتاب استخدامات سريرية والتي تساعد على ربط المعلومات الأساسية بالممارسة السريرية.

• يقدم الكتاب حالات مرضية ويشرح طرق التشخيص والعلاج لهذه الحالات في شكل أسئلة.

• يضم الكتاب ملاحظات جانبية تحتوي على معلومات محددة أو بحوث مناعية.

• يضم الكتاب أسئلة مراجعة بعد كل فصل حتى يتمكن القارىء من اختبار معلوماته وتوجد الإجابات لهذه الأسئلة في الملحق (د).

• يحتوي الكتاب على ملحق للمصطلحات المستخدمة في علم المناعة الطبية.

شكر :يتقدم المؤلفان بالشكر لمدير المشروع وللمحررين التنفيذيين والمطورين ومحرري الإنتاج والفنيين وكل العاملين في ليبينكوت وليامز وويلكنز على مساعدتهم وكفاءتهم في إخراج وطباعة الكتاب.

المحتويات

الموضوع | الصفحة

الموضوع الصفحة

الموضوع	الصفحة

الموضوع **الصفحة**

الموضوع الصفحة

الموضوع | الصفحة

الموضوع الصفحة

الموضوع الصفحة

الموضوع **الصفحة**

الموضوع	الصفحة

الموضوع الصفحة

الملاحق

الموضوع	الصفحة

الفصل الأول

مقدمة الجهاز المناعي: المستضدات ومفهوم الذات وغير الذات

● المفهوم المناعي للذات.● الجهاز المناعي الطبيعي والمكتسب ● المستضدات ● ماهو المستضد ● المستضدات، شبه المستضدات والمتحملات● تنوع الاستجابة المناعية ● الذات وغير الذات ●التعرف ● التميز بين الذات وغير الذات ● تعليم - الذات

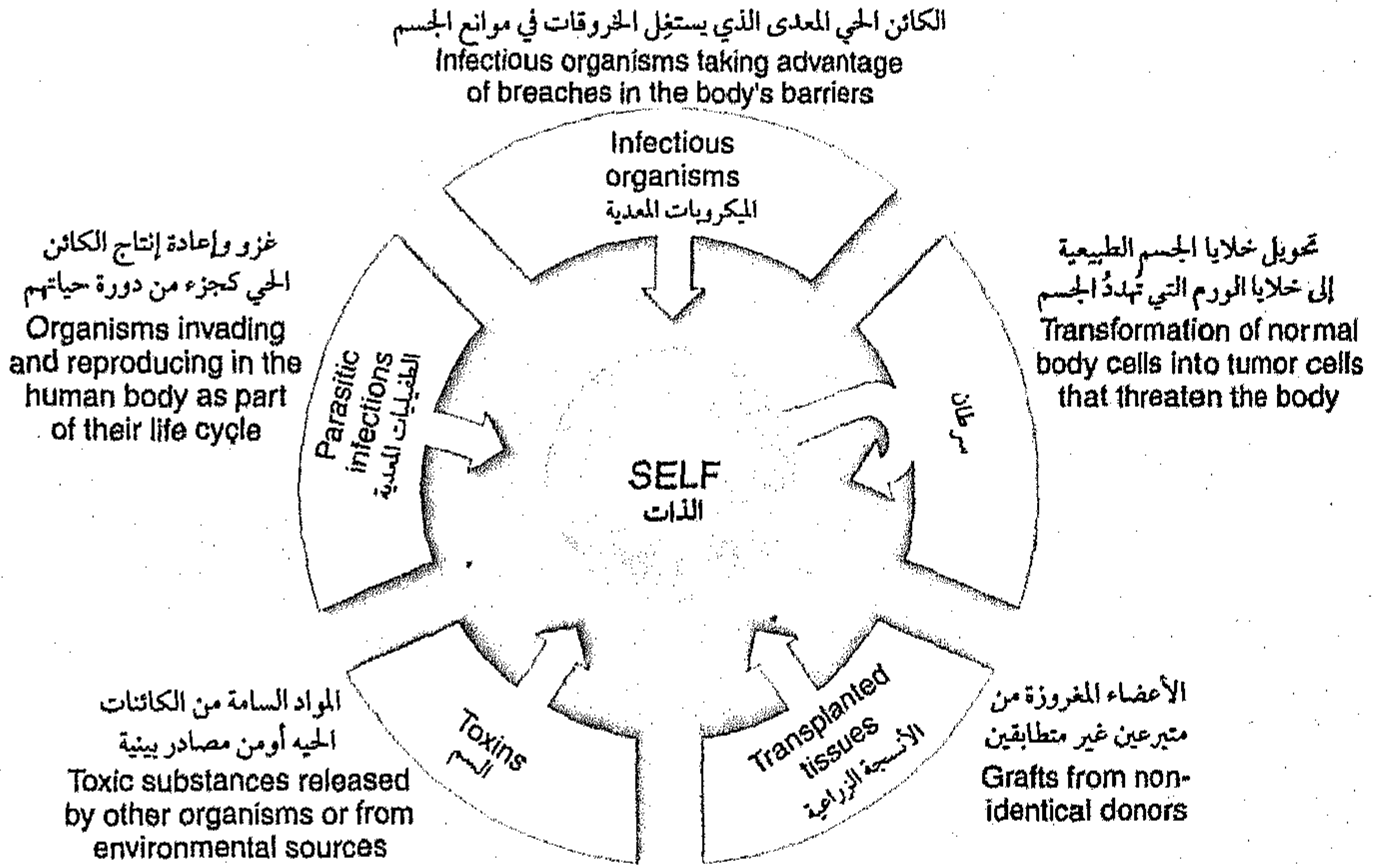
مقدمة

من أنا؟ من أنت؟ هذه الأسئلة البسيطة هامة للبقاء، فيجب على جسم الإنسان أن يميز بين الذات (أو ما هو مطابق للذات) وغير الذات (ماهو غريب)، وبالتعرف على غير الذات تبقى هناك حاجة ملحة للتمييز بين ما يشكل تهديداً وما هو غير ضار.

الميكروبات أيضا تتفاعل مع البيئة وتتعرف على ما يشكل تهديداً داخلياً أو خارجياً لها، ومن ثم تتفاعل لتزيد من فرصة بقائها وتكاثرها (الشكل رقم ١, ١). فوظيفة الجهاز المناعي هو الدفاع عن الإنسان وهو موضوع هذا الكتاب.

يدافع الجهاز المناعي بصورة مستمرة ضد غزو الجسم بالميكروبات. وفي الأساس هناك حالة حرب دائمة بين الميكروبات الممرضة والإنسان، والجهاز المناعي هو المسؤول عن الدفاع عن الجسم ضد أي تهديد بالهجوم من الميكروبات الممرضة، فيمكن النظر

إلى الجهاز المناعي على أنه مجموعة من الأدوات والأسلحة الدفاعية المعدة للدفاع عن الجسم، في نفس الوقت هو عبارة عن جيش مؤهل لاستخدام هذه الأسلحة، فيتم دمج واستخدام هذه الأسلحة الخلوية والجزيئية بطريقة تؤدي لتحطيم وموت الميكروبات الغازية.



الشكل رقم(١ و ١). المهددات التي تواجه الجهاز المناعي. الميكروبات المعدية والطفيليات متواجدة في البيئة بالإضافة إلى مواد بيولوجية مثل ذيفان النحل والكيماويات في أماكن العمل. أيضاً بعض الخلايا تحدث بها تغييرات داخل الجسم. الأنسجة المغروسة أيضاً تعامل كجسم غريب على الجهاز المناعي.

وكل سلاح خلوي أو جزيئي له استخدام دفاعي قاتل وبعضها له عدة استخدامات دفاعية. ومثل أي سلاح فيمكنها أيضا إلحاق الضرر بمستخدمها إذا لم يحسن تشغيلها. والإبقاء على إستخدام التشبية بالأسلحة الدفاعية مفيد لفهم آليات عمل الجهاز المناعي كما سيتم شرحه.

تملك كل الكائنات الحية وسائل دفاعية، حتى الميكروبات وحيدة الخلية مثل البكتيريا لها وسائل لمنع غزوها بميكروبات ممرضة أخرى.

ومع وجود كائنات لها عدة خلايا أصبح من المهم للخلايا أن تعرف هل الخلايا الملاحقة لها تابعة للتركيب نفسه أم أنها خلايا غازية - "الذات" أو "غير الذات". وإذا كانت هذه الخلايا الغازية تشكل تهديداً فلابد من وجود آلية لإزاحتها وإبطال التهديـــد.

فالجهاز المناعي في الإنسان عبارة عن مركب معقد مكون من عدة آليات دفاعية تعمل بتناسق تام وعلى عدة مستويات. تشمل هذه الآليات وسائل دفاعية بسيطة ومتوفرة في معظم الكائنات الحية ووسائل أخرى تتميز بدرجة عالية من القدرة على التمييز وتوجيه الاستجابات المناعية بدقة عالية نحو الهدف.

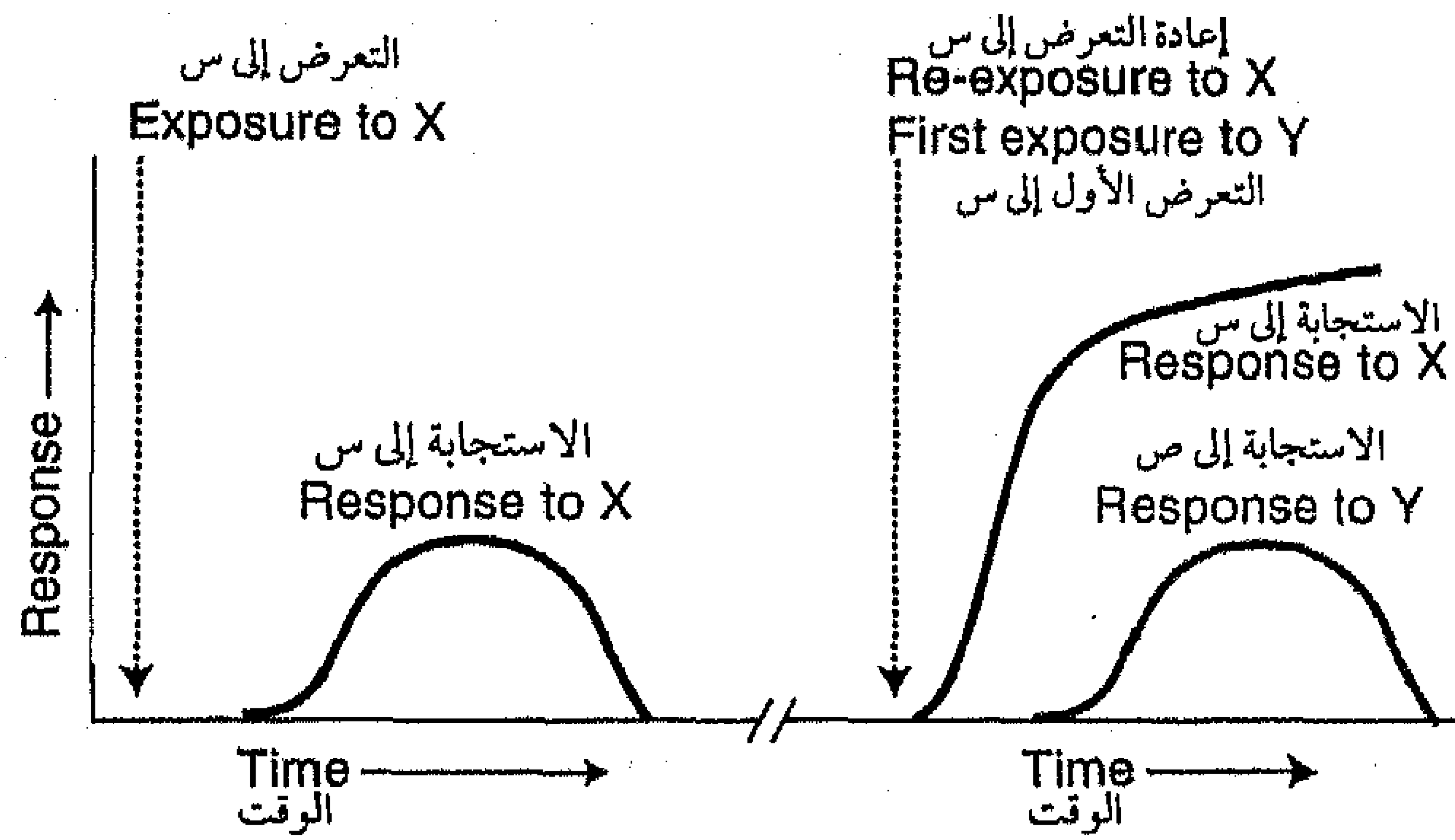
المفهوم المناعي للذات

فكرة الفردية (مفهوم الذات) تبدو فكرة بسيطة، فنظرة إلى المرآة تعطينا إجابة مرئية على أن "الذات" تنظر إلينا معكوسة من المرآة، أما الأشخاص الأغراب فيحتاجون إلى وثيقة وغالبا ما تكون مصحوبة بصورة فوتوغرافية لتؤكد أن الشخص هو نفس الشخص وأنه ينتمي إلى الجهة المعينة كما موضح في الوثيقة. ويمكن التمييز بين الأفراد بالجنس وشكل الوجه والعيون وبعض الأحيان لون الشعر والبشرة والشكل العام. يمكن بواسطة هذه المعايير التمييز بين الأفراد المنتمين لجهة معينة - أفراد الأسرة وغير أفراد الأسرة.

عندما يواجه الجهاز المناعي خلايا أو جزيئات يجب أن يحدد ما إذا كانت تنتمي للجسم - أي هل هي تابعة "للذات" أو "غير - الذات". هذا التمييز يحدث دون وسائل مرئية، فالجهاز المناعي يستخدم عدة جزيئات ذائبة ومستقبلات ملتصقة على سطوح الخلايا لتحديد ما إذا كانت هذه الجزيئات تابعة "للذات" أو أنها من "غير الذات)، هذه الجزيئات ربما تكون مركبات بسيطة مستقلة أو ربما تكون جزءاً من مركب أو ربما تكون إحدى الأجزاء من فيروس أو خلية.

يواجه الجهاز المناعي الحاجة للتمييز بين "الذات" و "غير الذات" بعدة طرق. تضم هذه الطرق عوائق كيميائية وفيزيائية تمنع دخول الأجسام الغريبة إلى الجسم، جزيئات خاصة مهيأة للتمييز بين "الذات" و "غير الذات" وخلايا مخصصة وجزيئات تحطم

وتزيح المواد التي تم التعرف عليها بأنها من "غير- الذات". ويتميز الجهاز المناعي في الإنسان بخاصية التعرف على المهددات السابقة وتعرف هذه بالذاكرة المناعية وتوفر هذه الخاصية إمكانية فعالة لمواجهة ما تعرض له الجسم من تهديدات متكررة في فترات سابقة والتفاعل معها بطريقة مختلفة. (الشكل رقم ٢ , ١). ويستخدم الجهاز المناعي، مثل عدة أجهزة حيوية أخرى، أسلوب الوفرة - أي توفر عدة آليات دفاعية بوظائف متداخلة - وبذلك يضمن في حالة فشل آلية أخرى تقوم بالمهمة.



الشكل رقم(٢ , ١). الذاكرة المناعية: في حالة التعرض لمادة (س) أكثر من مرة، تكون الاستجابة في المرة الثانية أسرع وأقوى وتستمر لفترة أطول في حالة التعرض لمادة (ص) في نفس الوقت، لا تؤثر الاستجابة للمادة (س) على المادة (ص).

الوسائل الدفاعية الحيوية متعددة الأنواع، فالمخلوقات وحيدة الخلية والمخلوقات متعددة الخلايا البسيطة يمكنها التعرف على الميكروبات الممرضة (حتى من الخلايا الملاصقة من نفس النوع) ويمكنها مهاجمتها والتخلص منها. حتى النباتات تتعرف على الميكروبات الممرضة فتنتج سموم لتحطمها. وبوجود مخلوقات أكثر تعقيدا في تركيبها مثل الديدان والزواحف والإنسان نجد آليات دفاعية أكثر تنوعا. وفي المقابل، طورت الميكروبات الممرضة سبلاً لتجنب تلك الوسائل الدفاعية مما أدى لوجود وسائل دفاعية جديدة لمواجهتها. ويمثل التفاعل بين الميكروبات الممرضة والقاتلة سباقاً مستمراً لأجل البقاء.

يتكون الجهاز المناعي في الإنسان من عدة أعضاء وعدة أنواع من الخلايا والجزيئات

تعمل مع بعضها بتناسق تام. في بعض الأحيان يبدو الجهاز المناعي وكأنه مجموعة من المتناقضات، فعناصر الجهاز المناعي موزعة على كل أجزاء الجسم ولكن بعض الخلايا مركزة في بعض الأعضاء الليمفاوية، ويمكن للجهاز المناعي أن يتفاعل بشكل عام ولكنه أيضا يتفاعل بدقة في رصد المهددات والتفاعل معها. معظم خلايا وجزيئات الجهاز المناعي تعمل بمفردها ولكن كل وظائفها محددة بدقة. ويعمل الجهاز المناعي بنظام دقيق ليضمن فعالية أداء وظائفه الدفاعية ولكن في بعض الأحيان يختل النظام فيبدأ في إلحاق الضرر بالجسم الذي من المفترض حمايته.

يعتبر الجهاز المناعي بالإضافة إلى الغدد الصماء والجهاز العصبي من أكثر أعضاء الجسم اعتمادا على آلية الاتصال والتفاعل. يواجه الجهاز المناعي المخاطر بثلاثة أساليب رئيسية: قتل الأجسام الغريبة، استهلاكها أو تحطيمها بالتكاثر. بعض خلايا وجزيئات الجهاز المناعي تحطم وتبتلع الخلايا الميكروبية، ويتم تحطيم الخلايا المصابة أو خلايا الجسم المتغيرة عن طريق تحليل غشائها الخارجي أو تحفيزها للموت المبرمج، حيث يتم تحلل الحمض النووي في الخلية. ويؤدي رصد وابتلاع الميكروبات - حية أو ميتة - وبقايا الخلايا المحطمة إلى زيادة نشاط الخلايا البلعمية.

ويؤدي ابتلاع وتحطيم الميكروبات إلى تحفيز الخلايا البلعمية فتفرز جزيئات تقوم بتنشيط انتقائي لبعض عناصر الجهاز المناعي. وأخيرا فإن معظم خلايا الجهاز المناعي تتكاثر بسرعة عند وجود عوامل تهدد الجسم وذلك لتوفير عدد كاف من الخلايا لمواجهة الخطر.

تعتمد آلية الاتصال بين عناصر الجهاز المناعي على نشاطات تختلف عن بقية الأجهزة الحيوية، فيتم رصد الخلايا الغازية أو الجزيئات الغريبة عن طريق مستقبلات على سطوح الخلايا المناعية وتلتقط هذه المستقبلات أيضا إشارات من خلايا أخرى.

تتبادل الخلايا "الرسائل" إما عن طريق الالتصاق المباشر مع بعضها وإما بواسطة جزيئات ذائبة تفرزها الخلايا المختلفة وتتحد مع مستقبلات على الخلايا الأخرى. ويتم الاتصال أيضا بين الجزيئات الذائبة، وتشبه آلية عمل هذه الوظائف الحيوية الأساسية طريقة التواصل في الجهاز العصبي، وكذلك توجد خلايا مهاجرة تتفحص طبيعة الخلايا والأنسجة الأخرى التي تلتصق بها.

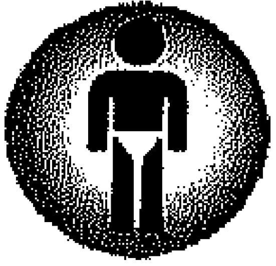


استخدام سريري

آثار فقد الوظائف المناعية

فيروس نقص المناعة الذي يسبب مرض الإيدز (متلازمة نقص المناعة المكتسبة) يؤثر على الجهاز المناعي باستهداف خلايا محددة مسؤولة عن تنظيم الاستجابات المناعية.

يتعرض الأشخاص المصابون بفيروس نقص المناعة لعدة التهابات ميكروبية انتهازية مثل ميكروب المتفطرة السلبية والتهاب المرئ بالمبيضات البيض والتهاب المتكيسة الرئوية الجؤجؤية، هذه الالتهابات تحدثها ميكروبات نادرا ما تؤثر على الأشخاص الأصحاء.



استخدام سريري

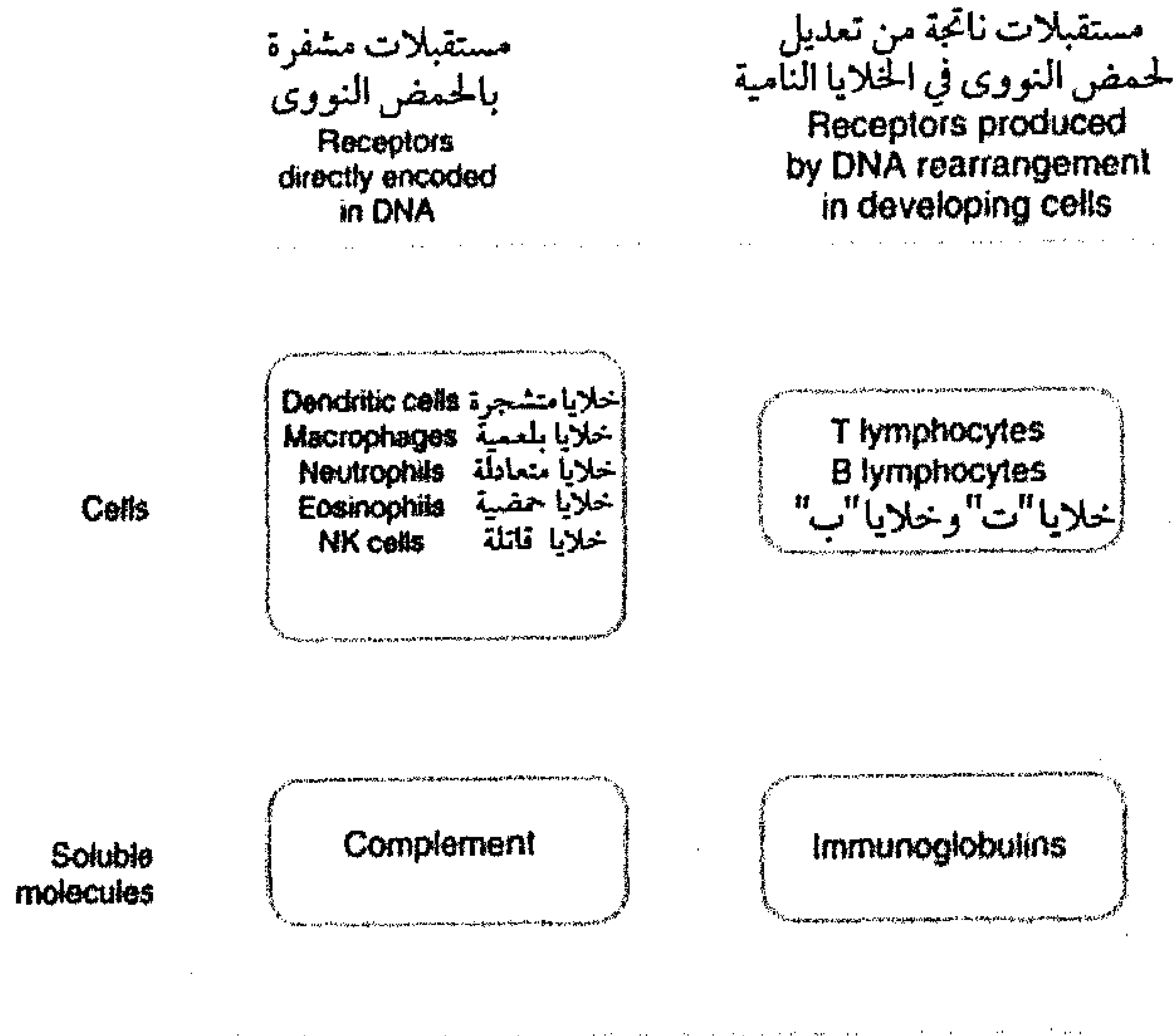
مرض القلب الروماتيدي

مرض القلب الروماتيدي التهاب يؤثر على القلب ويؤدي إلى تلف صمامات القلب. يحدث المرض نتيجة عدوى بميكروب المكورة العقدية في الحلق أو في، وذلك نتيجة لتشابه بعض جزيئات ميكروب المكورة العقدية وأنسجة القلب (التشابه الجزيئي) ونتيجة لذلك، فالاستجابات المناعية الموجهة ضد الميكروب تهاجمه وتحطم أنسجة القلب في الشخص المصاب.

جهاز المناعة الطبيعية والمناعة المكتسبة

توفر حواجز ميكانيكية (مثل الأغشـية المخاطية) وحواجز كيميائية (مثل جزيئات قاتلة للميكروبات تفرزها بعض خلايا) خط الدفاع الأول ضد الميكروبات. وهذه غالبا ما تكون كافية لمنع الميكروبات من دخول الجسم. تمثل هذه الحواجز جزءاً

هامًّا من جهاز المناعة الطبيعية، ولكن هذه الحواجز يمكن اختراقها وعندها ينجح الميكروب في دخول الجسم وفي هذه الحاله يبدأ الجهاز المناعي في تحركات أكثر فعالية لمقاومة الميكروب والتخلص منه (الشكل رقم ٣ , ١).



الشكل رقم(٣ , ١). الجهاز المناعي الطبيعي والمكتسب. يحتوي الجهازان على خلايا ومكونات ذاتية. مستقبلات الجهاز المناعي الطبيعي مشفرة مباشرة بالحمض النووي، أما مستقبلات الجهاز المناعي المكتسب فيتم اكتسابها عن طريق تعديل الحمض النووي.

يوجد في الإنسان جهازان للمناعة في مواجهة الميكروبات المرضة، الأول هو جهاز المناعة الطبيعية (يطلق عليه في بعض الأحيان جهاز المناعة غير المحدود. والثاني هو جهاز المناعة المكتسبة، ويطلق عليه في بعض الأحيان المناعة المحددة). ويعمل الجهازان في توفير الحماية المناعية، يستخدم جهاز المناعة الطبيعية مستقبلات النمط المتكرر (م.ن.م) وهذه تتحكم فيها جينات وتظهر على العديد من الخلايا البيضاء (كريات الدم البيضاء). وتشمل هذه الخلايا البلعمية مثل الخلايا المتشجرة والخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا البيضاء المحببة مثل الخلايا الحمضية والخلايا المحايدة والتي يمكنها أن تبتلع وتحطم الميكروبات. وأيضا تضم الخلايا الطبيعية القاتلة التي تتعرف

على خلايا الجسم المصابة وتحطمها. تتعرف هذه المستقبلات (م.ن.م) وتتحد بجزيئات متواجدة في العديد من الميكروبات وكذلك في الخلايا المصابة، وبذلك فهذه المستبقلات ترصد وجود مواد ميكروبية ممرضة. يؤدي التعرف على المواد الميكروبية إلى تنشيط هذه الخلايا بسرعة فتتحول إلى خلايا فعالة قصيرة الحياة فتهاجم الميكروب وتزيل الالتهاب. يضم جهاز المناعة الطبيعة أيضا بروتينات المتممة، وهذه مجموعة من الجزيئات الذائبة في المصل والتي يمكنها أن تتحد بجزيئات على الميكروبات. يؤدي هذا الاتحاد إلى تحطيم الميكروب مباشرة وإلى زيادة نشاط البلعمة.

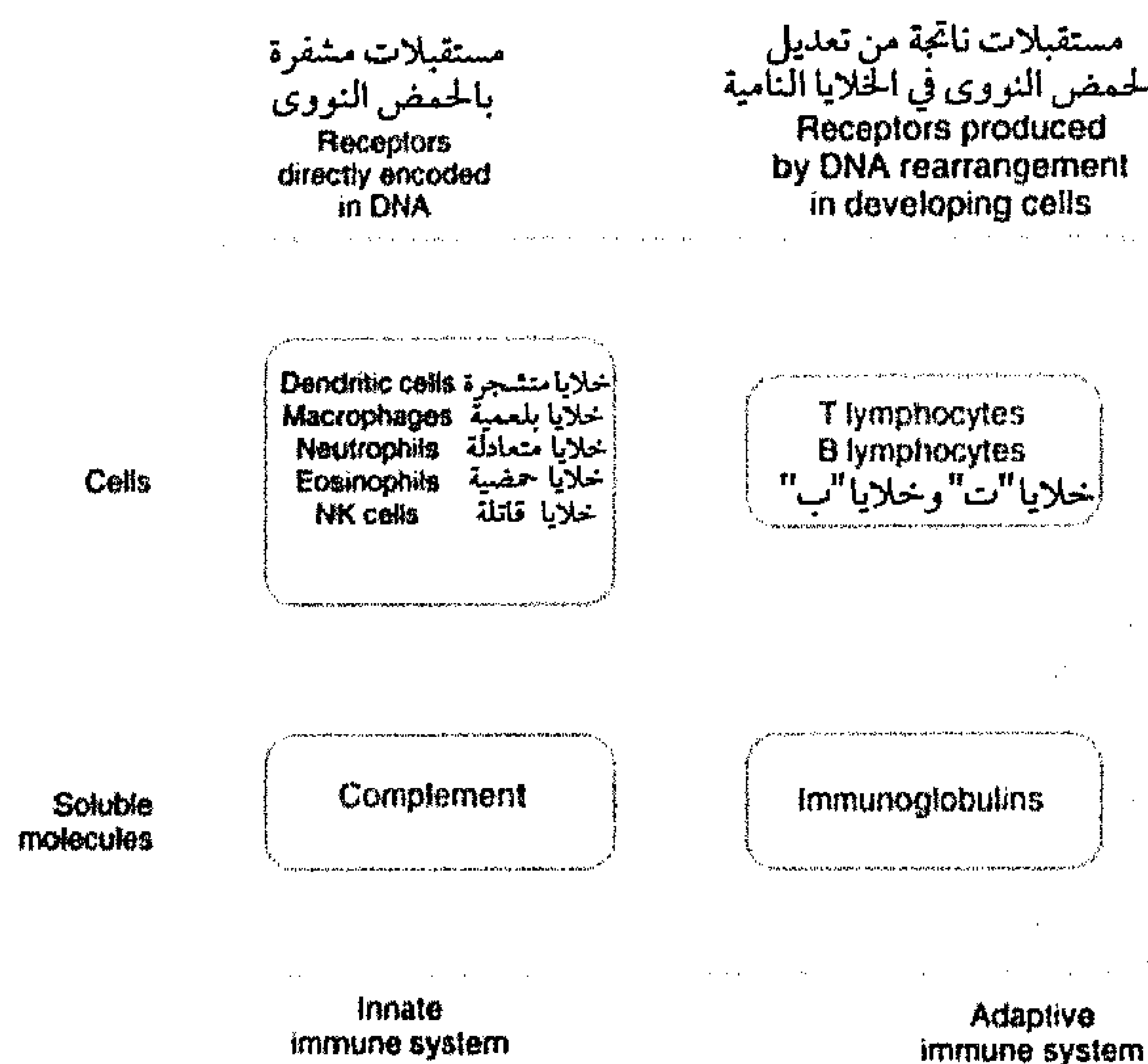
ويحدث في بعض الأحيان ألا يتمكن جهاز المناعة الطبيعية من التخلص من الميكروبات بسرعة. في هذه الحالات تتفاعل خلايا المناعة الطبيعية مع خلايا "ت" وخلايا "ب" لتبدأ في إحداث استجابات مناعية مكتسبة ضد الميكروبات التي تشكل خطر الإصابة.

يعتمد جهاز المناعة المكتسبة على الخلايا الليمفاوية والتي تحمل مستقبلات غير معتمدة على الحمض النووى الثابت ولكن يتم تكوينها بإعادة ترتيب مقاطع الحمض النووي (DNA rearrangement) وسيتم شرح هذه الخطوات في الفصل الرابع. يمكن لهذه المستقبلات التعرف والاتحاد مع عدد كبير من المواد بالمقارنة مع مستقبلات النمط المتكرر في جهاز المناعة الطبيعية. تتعرف الخلايا الليمفاوية بدقة متناهية على أدق المواد التي تشكل تهديداً للجسم وتتكاثر بسرعة لتهاجم هذه المركبات التي تتعرف عليها المستقبلات وتتحد معها وتسمى مستضدات.

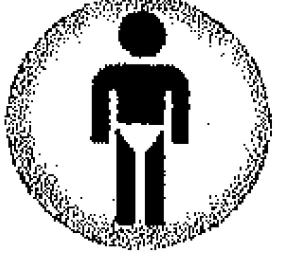
يتم التفاعل بين جهاز المناعة الطبيعية والمناعة المكتسبة عندما تقوم بعض الخلايا البلعمية بتحليل جزيئات من الميكروبات وعرضها بطريقة تؤدي إلى تنشيط خلايا "ت". تقوم خلايا "ت" المنشطة بالتفاعل مع عدة خلايا أخرى تضم خلايا "ب" ومجموعة أخرى من خلايا "ت". بعض خلايا "ت" تقوم بمهاجمة الميكروب مباشرة، بينما يقوم البعض الآخر بتنظيم الاستجابة المناعية. تنتج خلايا "ب" القلوبينات المناعية. وعلى خلاف آلية عمل جهاز المناعة الطبيعية الذي لا يتغير فجهاز المناعة المكتسبة يؤدي لإنتاج خلايا ذاكرة "ب" و "ت". هذه الخلايا تتفاعل بسرعة مذهلة وبقوة عند التعرض لنفس الميكروب في فترات لاحقة.

يؤدي تنشيط الاستجابة المناعية المكتسبة بواسطة خلايا المناعة الطبيعية إلى حدوث تكاثر نسيلي في الخلايا الليمفاوية(Clonal expansion)فتتوفر بذلك أعداد كبيرة في الخلايا الليمفاوية المعدة للتعرف على مستضدات الميكروب والتفاعل ضده بدقة.

تؤدي استجابة الخلايا الليمفاوية لمستضدات الميكروبات إلى مهاجمته مباشرة بالإضافة إلى تحفيز خلايا أخرى مثل الخلايا البلعمية وجزيئات في المناعة الطبيعية وتركيز إمكانياتها الدفاعية ضد الهدف الذي يشكل تهديداً للجسم. (الشكل رقم ٤ , ١) يوضح خريطة للجهاز المناعي تبين التداخل بين الاستجابات المناعية الطبيعية والمكتسبة والتي قد تساعد في مراجعة هذه التفاعلات عندما يتم شرحها في الفصول القادمة.



الشكل رقم(٤ , ١). التفاعلات بين جهاز المناعة الطبيعي والمكتسب. هناك عدة نقاط تواصل بين الجهازين. بعض مكونات الجهاز المناعي الطبيعي مثل الخلايا البلعمية والمتممة تشترك في نشاط كلا الجهازين. الخلايا اللمفاوية والقلوبينات المناعية يمكنها جذب الخلايا البلعمية والمتممة وتركيزها من أهداف محددة يتم التعرف عليها بواسطة الجهاز المناعي المكتسب.



(حالة مرضية ١ , ١).

ليونا.ت أخصائية مختبر تبلغ من العمر ٢٤ عاما. وقد تعرضت لوخز بإبرة عندما كانت تحاول أخذ عينة من مريض مصاب بفيروس الكبد "ب" خلال الساعة الماضية.

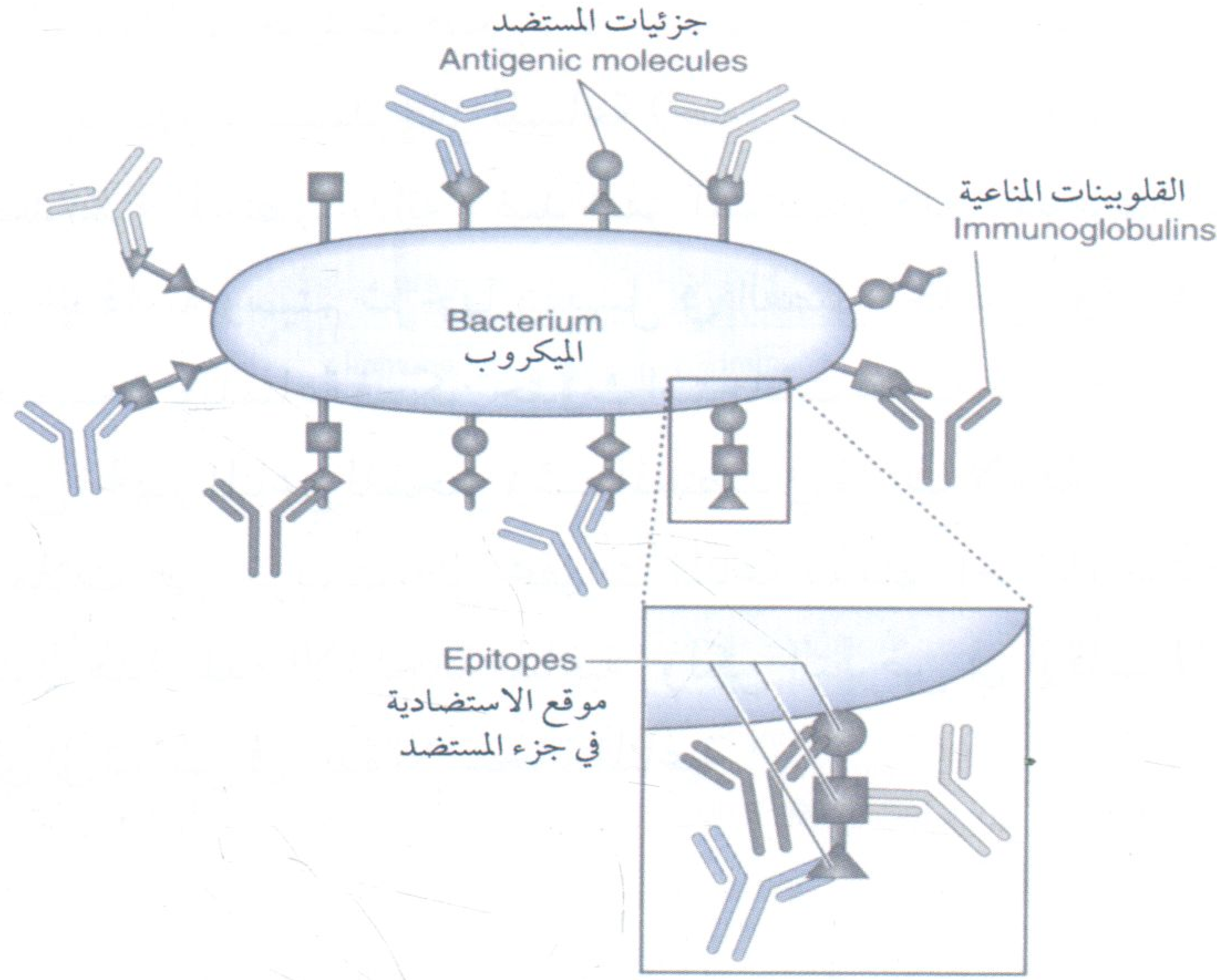
كيف سيتعامل جسمها مع احتمال غزو فيروس الكبد "ب"؟

كلا جهازي المناعة الطبيعية والمكتسبة سيعملان . سيوفر الجهاز المناعي الطبيعي حماية مباشرة ويشمل هذا الجهاز الخلايا البلعمية والخلايا البيضاء المحببة والخلايا الطبيعية القاتلة والتي تحتوي على مستقبلات النمط المتكرر. وهذه يمكنها التعرف على جزيئات النمط المتكرر في الفيروس. وحيث إن هذه الأخصائية قد تم إعطاؤها لقاح فيروس الكبد "ب" عدة أشهر قبل أن تبدأ عملها فالاستجابات المناعية المكتسبة مثل والخلايا الليمفاوية سيتم تنشيطها أيضا وهي قادرة على إعطاء حماية سريعة ضد الفيروس.

المستضدات

ما هو المستضد؟

المستضدات هي الجزيئات الذائبة أو الجزيئات الملتصقة بالخلايا والتي يتم التعرف عليها والاتحاد معها بوساطة المستقبلات على خلايا "ت" وخلايا "ب". يمكن أيضا للقلوبينات المناعية الاتحاد مع المستضدات. واعتماداً على تركيبة المستضد فعملية التعرف والاتحاد ربما تشمل كل جزئ المستضد أو جزءاً من المستضد بواسطة مستبقلات خلايا "ت" أو "ب" يعرف "بمحدد المستضد" (determinant or epitope) (الشكل رقم ٥ , ١) بعض المستضدات بسيطة جدا في تكوينها وربما تحمل محدداً واحداً أو عدداً قليلاً جداً من المحددات. البعض الآخر ربما يكون معقداً في تركيبه وبذلك يحتوي على عدة محددات (الشكل رقم ٦ , ١). وبوجه عام فكلما كان المستضد معقدا في تركيبه كان أكثر إثارة للاستجابة المناعية (Immunogenic) المستضدات الصغيرة جدا والبسيطة في تركيبها ربما لا تثير استجابة مناعية.



الشكل رقم(٥ , ١). جزيئات المستضدات. تكون الميكروبات من عدة مستضدات يمكن التعرف عليها بواسطة المستقبلات المختلفة (مثل مستقبلات القلوبينات المناعية.) فلذلك تتكون الاستجابة المناعية لميكروب معين من عدة أنواع من القلوبينات المناعية. أصغر جزئ يمكَن التعرف عليه يسمى قمة المستضد.

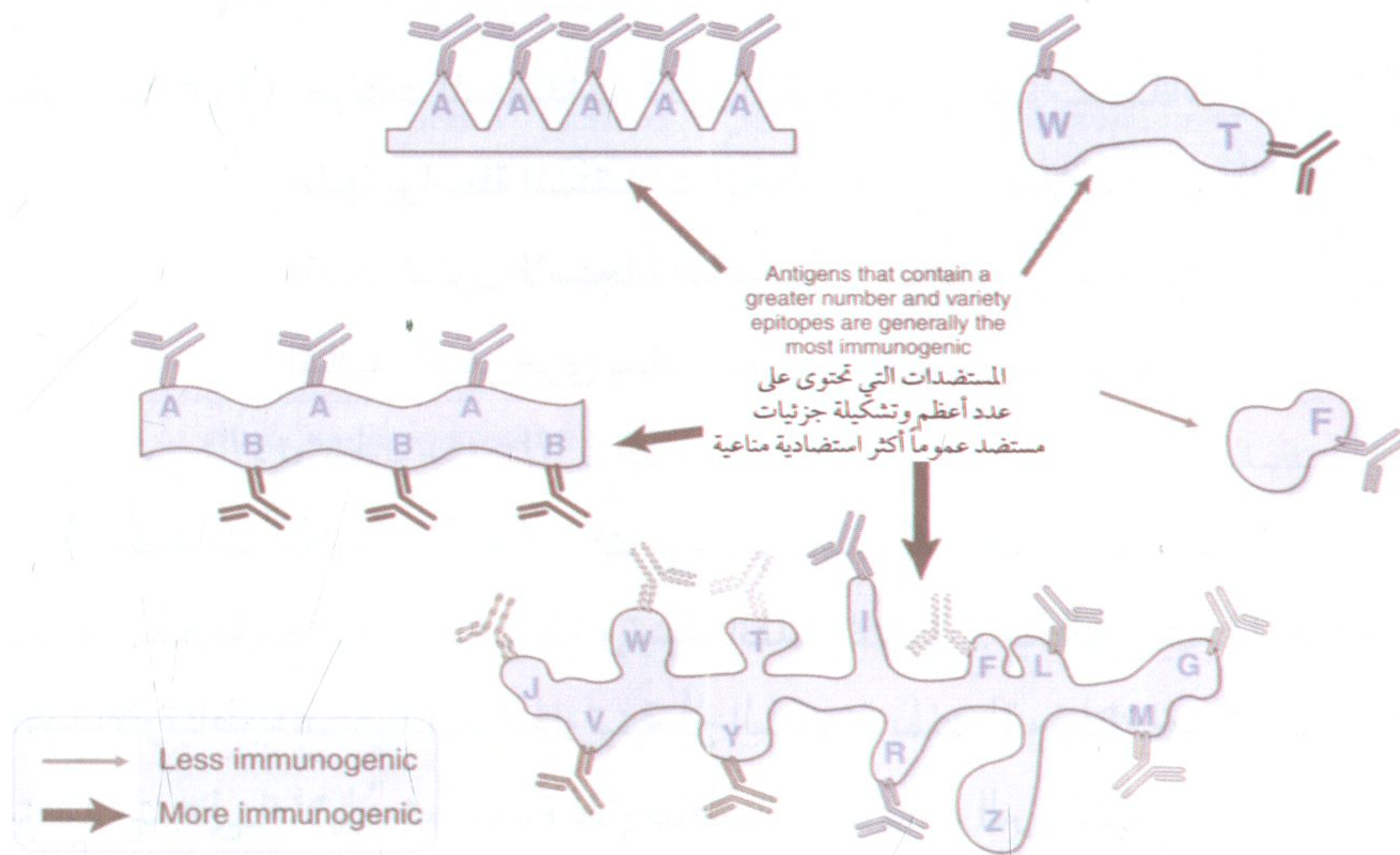
المستضدات المكونة من سكريات بروتينية أو سكريات دهنية أكثر إثارة للمناعة الطبيعية بالمقارنة مع المستضدات البروتينية. القلوبينات المناعية التي تنتجها خلايا "ب" يمكنها الارتباط بالمستضدات البروتينية أو السكرية بسهولة، بينما نجد أن مستقبلات المستضدات على خلايا "ت" مهيأة للارتباط بالمستضدات البروتينية.

المستضدات المحفزة للمناعة، شبه المستضدات والمتحملات

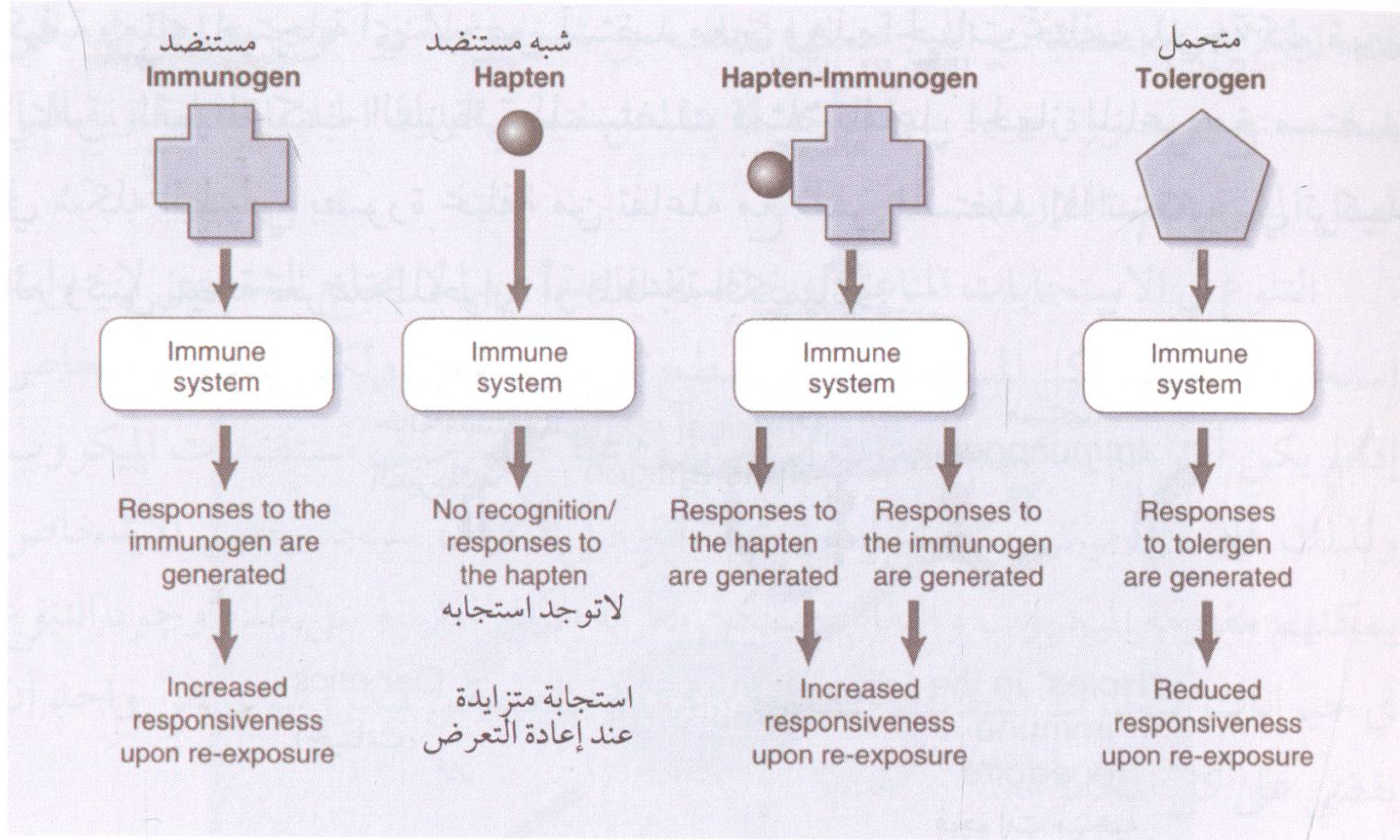
وهنالك ثلاثة أنواع من المستضدات: المستضدات المحفزة للمناعة، شبه المستضدات والمتحملات. والمستضدات المحفزة للمناعة هي جزيئات يمكنها إحداث استجابة مناعية وأيضاً تكون هدفاً لهذه الاستجابة المناعية. (الشكل رقم ٧ , ١) التعرض لنفس المستضد بعد فترة يؤدي لحدوث استجابة مناعية ثانوية مكتسبة.

شبه المستضدات جزيئات صغيرة لا يمكنها وحدها إحداث استجابة مناعية. ولكن عند ارتباطها بمستضد محفز للمناعة (حامل) يمكنها إحداث استجابة مناعية موجهة ضد شبه المستضد بذاته وضد محفز المستضد. هذه الظاهرة تشمل تفاعل عدة خلايا ليمفاوية وسيتم شرحها بتفصيل في الفصل الخامس. وكما هو الحال مع المستضدات المحفزة للمناعة فيمكن حدوث استجابات مناعية عالية ضد شبه المستضد إذا ما تعرض الجهاز المناعي للمحفز وشبه المستضد في فترات لاحقة.

المتحملات هي جزيئات مثل محفزات المناعة يمكنها إحداث استجابة مناعية وأيضا تكون هدفاً لهذه الاستجابة المناعية. ولكن التعرض في أوقات لاحقة لنفس المادة يؤدي إلى تناقص في حدة الاستجابة المناعية.



الشكل رقم(٦ , ١). الاستضداد. تحتوي المستضدات المركبة على مواقع متعددة للارتباط وعدة أنواع من قمم المستضد. المستضدات التي يمكن التعرف عليها بواسطة أكبر عدد من خلايا «ت» و«ب» و عادة ما تؤدي لحدوث استجابة مناعية قوية (قوة استضداد عالية).

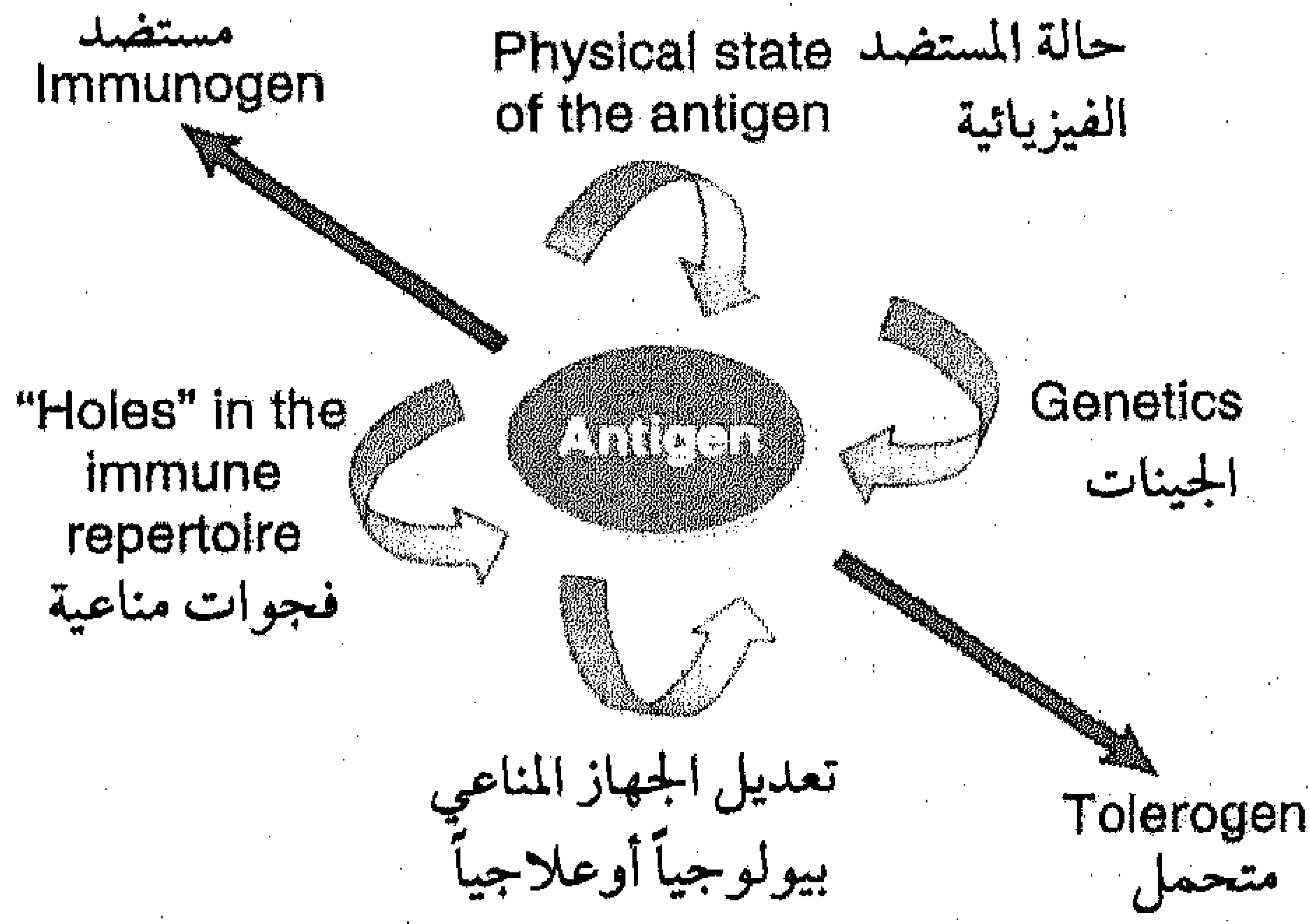


الشكل رقم(٧, ١). المستضدات، الهابتينات والمتحملات. المستضدات والمتحملات يمكن أن تحدثا تنبيهاً وتكونا هدفاً للاستجابة المناعية. الهابتينات لا يمكنها إحداث استجابات مناعية بمفردها ولكن يمكن أن تكون هدفاً للاستجابة المناعية في حالة ارتباطها بمستضد. التعرض لهذه المركبات يحدث استجابات متزايدة بينما المتحملات تحدث استجابات متناقصة من قوتها.

تنوع الاستجابات المناعية

إذا تم قياس الاستجابات المناعية لمجموعة محددة من المستضدات في عدة أشخاص (باستثناء التوائم) يتضح نوعان من النتائج؛ أولا سوف لا يوجد شخص يستجيب لكل المستضدات، ثانياً ستختلف نوعية الاستجابات المناعية بين الأشخاص ونوعية الاستجابة للمستضدات المختلفة، فربما يؤدي مستضد معين لحدوث نوعيات مختلفة من الاستجابات المناعية لدى أشخاص مختلفين، فإذا كان هنالك جزئ محفز للاستجابة المناعية لدى شخص معين فربما يكون متحملاً لدى شخص آخر وربما لا يتم التعرف عليه تماما لدى شخص ثالث (الشكل رقم ٨, ١)، وهنالك أربعة أسباب رئيسية تؤدي لهذا التنوع. أولا التركيب الجيني لكل شخص، فهنالك عدة جينات تتحكم في

كيفية ومدى استجابة أي شخص لمستضد معين وهذه الجينات تختلف بدرجة كبيرة بين الناس. ثانيا التركيب الفيزيائي للمستضد، فمثلا يتفاعل الجهاز المناعي مع مستضد في شكله الطبيعي بصورة مختلفة من تفاعله مع نفس المستضد إذا تم تغيير في تركيبه البروتيني نتيجة تعرضه للحرارة أو المعالجة الكيميائية.



الشكل رقم (١,٨). تنوع الاستجابة المناعية. يمكن لمستضد أن يحدث استجابات مناعية مختلفة في أشخاص مختلفين. نوع الاستجابة يتأثر بالتركيب الجيني للشخص وعدد المستقبلات التي تكونت في جهازه المناعي وأثر العقاقير التي يتناولها الشخص إلى جهازه المناعي بالإضافة إلى التركيب الفيزيائي للمستضد.

السبب الثالث غالباً ما يكون نتيجة علاج بمواد كيميائية أو فيزيائية (عقاقير أو أشعة) التي قد تؤثر على الاستجابات المناعية لدى الشخص، فنتيجة لذلك فربما يتحول مستضد متحمل إلى مستضد محفز للمناعة أو العكس. وأخيرا فإن كل شخص لديه بعض النقص في قدراته المناعية الدفاعية. فإذا كانت الخلايا الليمفاوية لدى شخص يمكنها نظريا إنتاج مستقبلات لكل المستضدات فإن الخطوات التي تؤدي لذلك ربما يعتريها بعض الخلل ينتج عنه فقدان بعض الخلايا الليمفاوية وما تحمله من مستقبلات.

هذه الخلايا والمستضدات التي تحملها تختلف من شخص لآخر. فربما يتفاعل شخص ضد مستضد بصورة جيدة بينما الآخر لا يتفاعل نتيجة فقدان الخلايا الليمفاوية التي تحمل المستقبلات اللازمة.

التنوع في الاستجابات المناعية له خاصية دفاعية. فربما لا يحتاج الشخص لإحداث استجابات مناعية لكل المستضدات على سطح ميكروب معين ولكن معظم الأشخاص إذا لم يكن أكثرهم يمكنهم إحداث استجابة مناعية ضد إحدى مستضدات الميكروب ولذلك فإن أي ميكروب ينتشر بين مجموعة من السكان سيجد بعض الأشخاص يمكنهم مقاومة الميكروب والبقاء. ويمكن معرفة الآثار المترتبة على عدم وجود التنوع في حيوانات التجارب المتطابقة جينيا، ففي هذه الحالة يمكن لميكروب ممرض واحد أن يقضي على كل المجموعة.

"الذات" و "غير الذات"

تستخدم كل الخلايا بما في ذلك خلايا الجهاز المناعي عدة أنواع في المستقبلات على سطحها لمعرفة ما يدور في محيطها ومعرفة نوعية الخلايا والجزيئات التي ترصدها. (الشكل رقم ٩ , ١) معظم المستقبلات على الخلايا ترصد إشارات يتم إرسالها بين الخلايا المختلفة في الجسم ولكن بعض المستقبلات مخصصة لرصد ما يهدد الجسم، وتختلف هذه المستقبلات في مدى دقتها في التفريق بين المهددات المختلفة. بعض المستقبلات تتحد مع عدد محدود من الجزيئات يتواجد في ميكروبات معينة، والبعض الآخر يتحد مع عدة جزيئات موزعة على عدد كبير من الميكروبات والأجسام الغريبة.

تعرف المستقبلات على الجزيئات المختلفة (بما في ذلك المستضدات) يؤثر على كيفية عمل هذه الخلايا، فمثلاً على الخلية أن تحدد ما إذا كان الجزئ الذي تعرفت عليه جزءاً من أنسجة الجسم أم أنه جسم غريب من البيئة المحيطة، فخلايا الجسم لا تشكل تهديدا ولكن الجزيئات التي تأتي من الخارج ربما تكون غزواً ميكروبيًّا. بناء على هذه المعلومات التي ترصدها المستقبلات تتخذ الخلايا القرار فيما يجب عمله لحماية الجسم.



الشكل رقم(١ ,٩). المستقبلات على سطح الخلايا. تتيح المستقبلات للخلايا الكشف عن الخلايا الأخرى لتحديد طبيعتها وتحديد كيفية التأثير والتعامل معها.

التـــعرف

المعلومة السائدة أن مستقبلات المستضدات في الجهاز المناعي تتعرف على الأجسام الغريبة فقط، ولكن هذا غير صحيح؛ لأن بعض خلايا "ت" وخلايا "ب" تتعرف على مستضدات الجسم (الذات). وفي الحقيقة فإن خلايا الجهاز المناعي تتعرف على ما هو "غير الذات" بمعرفة ما هو من "الذات" أولا وتسمى هذه الخاصية "بالتعلم"، فالتعرف على "غير الذات" هو الخاصية الأساسية في حماية الجسم من التهديدات الخارجية وغالباً ما تكون مفيدة. أما خاصية التعرف على "الذات" فبالرغم من أهميتها المناعية في مرحلة التعلم إلا أنها تشكل خطورة، فعندما تنشط الخلايا التي تتعرف على "الذات" بصورة غير طبيعية فإنها تهاجم خلايا وأنسجة الجسم وتؤدي إلى أمراض مناعة ذاتية (انظر الفصل التاسع). توجد في الجهاز المناعي عدة طرق للتخلص من الخلايا التي تهاجم الجسم وبذلك تقي من أمراض المناعة الذاتية في معظم الناس.

تحتوي المستقبلات على ذيول سايتوبلازمية تخترق جدار الخلية إلى داخل السايتوبلازم. بعض المستقبلات التي تفتقد ذيول سايتوبلازمية تكون مرتبطة بجزيئات إضافة لها ذيول سايتوبلازمية عندما يتحد المستقبل على السطح بمستضد، تنتقل

الإشارة إلى داخل السايتوبلازم ومن ثم إلى النواة، تسمى هذه الخطوة نقل الإشارة (Signal transduction) وتشمل عدة خطوات يتم خلالها تنشيط عدة إنزيمات بشكل تتابعي. تؤثر المعلومة التي اكتسبتها الخلية من خلال المستقبل على سطحها في أيض الخلية وحركتها وفي نوع الجينات والبروتينات التي تنتجها. ونتيجة لذلك يزيد حجم الخلية وتتحول وتكتسب إمكانيات تؤهلها لأداء مهام جديدة. (سيتم شرح طريقة نقل الإشارة في الفصل الخامس).

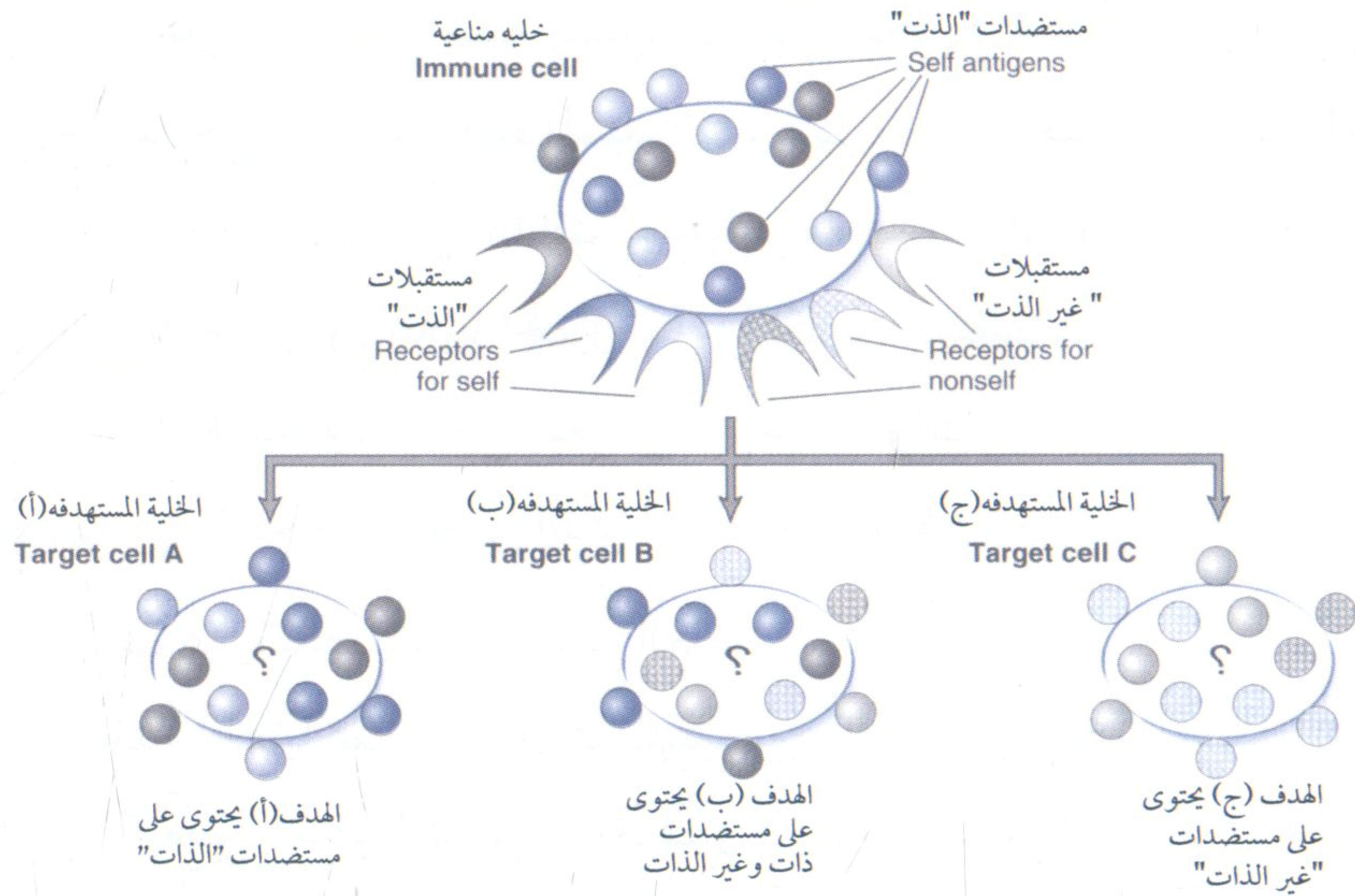
التمييز بين "الذات" و "غير الذات"

تحتوي البيئة المحيطة بالإنسان على عدد لا يحصى من الميكروبات وهنا تبرز الحاجة لرصد وجود هذه الميكروبات. ويشتمل هذا التمييز على اعتبارين هامين: "الذات" و"غير الذات" و "وجود تهديد" و "عدم وجود تهديد". تميز خلايا الجهاز المناعي بين "الذات" و "غير الذات" بواسطة مستقبلات على سحطها الخارجي. ويبذل الجهاز المناعي مجهوداً خارقاً لتكوين هذه المستقبلات، فمن ناحية توجب على خلايا الجهاز المناعي تكوين مستقبلات تميز "الذات" وتتفاعل معها على هذا الأساس، ومن ناحية أخرى أيضاً يتوجب على خلايا الجهاز المناعي تكوين مستقبلات لعدد لا يحصى من جزيئات "غير الذات" وذلك قبل التعرض لها بعدة سنوات. وهنالك عدة مستقبلات تم تكوينها ربما لا تتعرض للجزئ الذي أنتجت من أجله.

التعرف على مستضدات "الذات" العامة:

تستخدم الخلايا عدة مستقبلات للتمييز بين "الذات" و "غير الذات". (الشكل رقم ١٠ , ١) بعض المستقبلات مهيأة للتعرف والارتباط بمستضدات "الذات". وتهدف الخلايا من هذه الخطوة إلى التأكد من أن الجزيئات أو الأنسجة تحمل خصائص "الذات"، وبمعني آخر: هل تحمل هذه الأنسجة ما أبحث عنه؟ لا تتوفر هذه الخصائص الذاتية في خلايا الميكروبات الغازية للجسم وكذلك لا تتوفر في خلايا الجسم المتكاثرة بطريقة غير طبيعية (مثل الخلايا السرطانية) وكذلك لا تتوفر في خلايا شخص آخر من نفس النوع (على سبيل المثال أنسجة مغروسة). عدم وجود هذه الخصائص الذاتية يؤدي

لمهاجمة أي ميكروب أو جسم غريب يغزو الجسم، وعلى سبيل المثال فالخلايا الطبيعية القاتلة تحمل مستقبلات تثبط 'إمكانية مهاجمة وقتل الخلايا أو الأنسجة المحيطة وذلك عن طريق التعرف على جزيئات مركب التوافق النسيجي I (م.ت.نI) هذه الجزيئات (م.ت.نI) متواجدة في كل خلايا الجسم التي بها نواة ولكنها تختلف من شخص لآخر (وسيتم عرض تركيب هذه الجزيئات ووظائفها بتفصيل في الفصل الرابع و الخامس)، فعندما تلتصق الخلايا الطبيعية القاتلة بخلايا أخرى تتحقق من أن هل تحمل هذه الخلية جزيئات مركب التوافق النسيجي I التي تطابق الجزيئات على سطح الخلايا الطبيعية القاتلة أو تحملها بكميات ضئيلة فإنها تكون عرضة للتحطيم بواسطة الخلايا الطبيعية القاتلة بتفصيل أكثر في(الفصل الثالث).



الشكل رقم(١٠ , ١). مستقبلات «الذات» و«غير الذات». تحتوي الخلايا المناعية على مستقبلات «الذات» و«غير الذات». بالكشف عن لخلايا الأخرى لوجود أو عدم وجود جزيئات من «الذات» أو«غير الذات»، تشكل الخلايا المناعية نوع الخطر الذي تشكله هذه الخلايا للجسم.

الوجه الآخر في التعرف على "الذات" يحمل التساؤل: هل لدينا شيء مطابق؟ في هذه الحالة فالتعرف غير دقيق ويتيح احتمال وجود مركبات مشتركة بقبول الجسم الغازي على أنه جزء من "الذات" بالرغم من أنه قد يحمل جزيئات من "غير الذات" (الشكل رقم ٨ , ١). وعلى الرغم من أن الجهاز المناعي يعتمد على تحديد "الذات" بدقة ولكن التعرف من خلال المشاركة في بعض المركبات يحدث في بعض الحالات. ونجد هذه الآلية في معظم النظم الحيوية وتمثل الأساس في التمييز بين "الذات" و "غير الذات".

التعرف على المستضدات الغريبة المنتشرة:

بعض المستقبلات مهيأة للتعرف والارتباط بمركبات غير موجودة في الجسم. وهذه المستبقلات كأنها تطرح التساؤل: هل لديك شيء لا يوجد لدي؟ وهذا النوع من التعرف يؤكد الهوية. وهو عدم وجود مركبات تطابق ما هو موجود داخل الجسم وهذا يعني أي مركب من "غير الذات" (الشكل رقم ٨ , ١). مثال ذلك فمستقبلات النمط المتكرر (Pattern recognition receptors) تتعرف على مركبات متواجدة في الميكروبات ولكنها ليست متواجدة في خلايا الإنسان. وبذلك تتعرف على أي شيء غريب على الجسم (من غير الذات).

التعرف على المستضدات الغريبة بواسطة المستقبلات الناتجة عن السومات:

في حالات كثيرة تتعرف المستقبلات على خلايا "ت" و "ب"، والتي تم تكوينها بواسطة ترتيب مقاطع الحمض النووي، على المسستضدات الغريبة. عندما يتم تنشيط خلايا "ت" و "ب" فإنها تكتسب قوة قاتلة هائلة تؤدي إلى تحطيم الخلايا التي تحمل المستضدات الغريبة على الجسم. وقبل بدء هذه الاستجابة الدفاعية القوية لابد من التأكد من أن هذه الخلايا لا تتفاعل ضد خلايا وأنسجة الجسم. (سيتم في الفصل الخامس توضيح الشروط لتي يجب أن تستوفيها خلايا "ت" وخلايا "ب" قبل أن يتم تنشيطها).

تجنب الاستجابات غير المرغوبة:

لا يعني التعرف على خلية أو جزئ غريب على الجسم ضرورة إحداث استجابة مناعية، فهنا يتم تقييم على مستوى ثانٍ، حيث يقرر الجهاز المناعي ما إذا كان الجسم الغريب يشكل تهديدا يستوجب خطوة دفاعية. ويتم تحديد ضرورة الاستجابة وكيفيتها بالتفاعل بين عدة خلايا في الجهاز المناعي. ومثال للحالات التي يعامل فيها الجهاز المناعي الأجسام الغريبة على أنها لا تشكل تهديداً، تحرك الطعام عبر الجهاز الهضمي ووجود ميكروبات غير ممرضة على أو في الأمعاء. فالاستجابات المناعية المستمرة ضد الجزيئات غير المضرة غير مرغوب فيها كما يحدث لدى الأشخاص الذين يعانون من حساسية المواد الغذائية. وتجب ملاحظة أن السطح والأغشية في الجهاز التنفسي والجدار الداخلي في الجهاز الهضمي تعتبر من ناحية تبوغرافية خارج الجسم. وبناء على ذلك فالأجسام الغريبة من غيرالذات التي تنفذ إلى أنسجة الجسم الداخلية لا يمكن اعتبارها غير ضارة. بالإضافة إلى ذلك فإن القرار بإحداث استجابة مناعية ضد جسم غريب تتحكم فيه، في بعض الأحيان، مؤثرات جينية وربما تختلف من شخص لآخر.

التعليم الذاتي

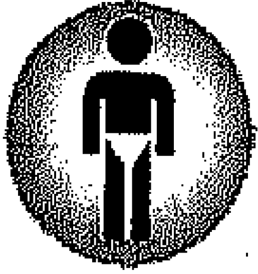
تركيب وشكل المستقبلات على الخلايا يكون ثابتاً في معظم الأحيان؛ لأنها ناتجة عن طبعة الحمض النووي. وهذا هو الحال بالنسبة لمستقبلات النمط المتكرر على سطح الخلايا البيضاء. على النقيض من ذلك، فإن مستقبلات المستضدات على خلايا "ت" و"ب" والتي تشكل أساس الاستجابة المناعية المكتسبة، يتم تكوينها أثناء تطورالخلايا الليمفاوية من كل شخص. في البداية تتكون هذه المستقبلات بشكل تلقائي وتقع في إحدى هذه المجموعات الثلاثة:

١-المستقبلات التي تتعرف على "غير الذات.

٢-المستقبلات التي يمكنها التفاعل ضد "الذات".

٣-مجموعة مكونة من خلايا "ت" لا يمكنها أن تتفاعل في الجسم الذي تم إنتاجها فيه.

وكما سيتم شرحه في الفصل ٥، فعلى الجسم تطوير نظام يمكنه من ترويض الجهاز المناعي وذلك بزيادة الخلايا الليمفاوية في المجموعة الأولى والتخلص من الخلايا الليمفاوية في المجموعتين الثانية والثالثة. وفترة التعليم تضم سلسلة من الأحداث لتحديد المستقبلات على سطح الخلايا الليمفاوية وذلك عن طريق الانتقاء السلبي أو الانتقاء الإيجابي. وبهذه الطريقة يتم تعديل الجهاز المناعي لدى كل شخص لتواكب الاستجابات المناعية المكتسبة التركيب الجيني للشخص والبيئة المحيطة به.



(استخدام سريري).

ارتباط شبه المستضد

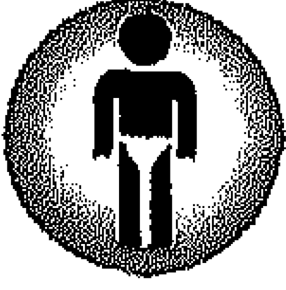
ربط شبه المستضدات مع بروتينات حاملة تحسن من فعالية شبه المستضد لإحداث استجابة مناعية، وقد استخدمت هذه الطريقة بنجاح لتحضير لقاح المستدمية النزلية "ب"، ونتيجة لذلك فالتهاب السحائي الناتج عن الإصابة بالمستدمية النزلية "ب" والذي كان يشكل أهم الأسباب لمرض السحائي لدى الأطفال قد تم التخلص منه تماما.



(استخدام سريري).

مرض قريفز (Graves)

مرض قريفز من أمراض المناعة الذاتية ويتميز بوجود أجسام مضادة موجهة ضد مستقبلات الهرمون المحفز للغدة الدرقية، ويمثل هذا المرض فشل التحكم بالجهاز المناعي في منع تنشيط خلايا ليمفاوية موجهة ضد أنسجة الجسم.



(حالة مرضية ٢ و ١).

بيتر هـ - طفل عمره ثلاث سنوات ولديه تاريخ لمرض الحساسية في العائلة. وقد أصيب بحكة جلدية عامة وأورام بعد تناوله الفول السوداني. وقد لوحظ أن أعراضه تزداد حدة كلما تعرض للفول السوداني في أوقات لاحقة.

ماهي الأسباب المناعية التي يمكن أن تؤدي لهذه المشكلة؟

تشير الأعراض لدى هذا الطفل بإصابته بحساسية الفول السوداني. ويعتبر بروتين الفول السوداني من المستضدات المسببة لحساسية الأغذية لدى الصغار والكبار. ويمكن أن تكون الأعراض المصحوبة بحساسية الفول السوداني موضعية (أورام) أو عامة وحادة (صدمة الحساسية)، وهذه حالة تهدد الحياة وتؤدي إلى هبوط في الدورة الدموية والجهاز التنفسي. بالنسبة لهذا الطفل يمثل الفول السوداني (أو بعض مكوناته) مستضد يؤدي لإحداث استجابات مناعية تزداد حدة كلما تعرض لنفس المستضد في حالات لاحقة.

ملخص

• يجب على الجهاز المناعي التمييز بين "الذات" - ما يتواجد داخل الجسم - و"غير الذات".

"غير الذات" هي الأجسام الغريبة التي تدخل الجسم من الخارج أو ربما تكون من الداخل بسبب تغير غير مقبول (مثال تحول خلية طبيعية إلى خلية سرطانية).

• الجهاز المناعي في الإنسان معقد التركيب ويتكون من عدة أعضاء وعدة أنواع من الخلايا وعدة أنواع من الجزيئات التي يجب أن تعمل في تناسق.

• توفر الحواجز الميكانيكية (مثل والأغشية المخاطية) والحواجز الكيميائية (مثل الجزيئات التي تحطم الميكروبات والتي تفرزها بعض خلايا) خط الدفاع الأول ضد الميكروبات. وتعمل بفعالية في صد الميكروبات ومنعها من دخول الجسم.

- يوجد في الإنسان جهازان للمناعة. الأول هو جهاز المناعة الطبيعية (ويسمى أحيانا جهاز المناعة غير المحدود) والثاني هو جهاز المناعة المكتسبة (ويسمى أحيانا جهاز المناعة المحدود).
- باستخدام مستقبلات على السطح، يمكن للخلايا رصد البيئة المحيطة بها داخل الجسم وطبيعة الخلايا والجزيئات التي تتفاعل معها.
- المستضد هو مركب يمكن التعرف عليه والارتباط به عن طريق مستقبلات محددة على خلايا "ت" و "ب". تتكون المستضدات من مواد بروتينية ، مواد كاربوهايدريتية أو دهنيات كاربوهايدريتية. يمكن لمستضد معين أن يحدث استجابات مناعية مختلفة من أشخاص مختلفين.
- أصغر جزء يمكن التعرف عليه بواسطة مستقبلات خلايا "ت" أو "ب" في المستضد يسمى محدد المستضد. (Epitope)
- المستضدات المحفزة للمناعة (Immunogens) هي جزيئات مستضد يمكنها بمفردها إحداث استجابة مناعية وفي نفس الوقت تكون هدفاً لهذه الاستجابة المناعية. والتعرض لنفس المستضد بعد فترة يؤدي لحدوث استجابة عالية ضد نفس المستضد.
- شبه المستضدات (Haptens) جزيئات صغيرة لا يمكنها بمفردها إحداث استجابة مناعية ولكن يمكن للجهاز المناعي التعرف عليها إذا ارتبطت بجزيئات مستضد محفز للمناعة.
- المتحملات (Tolerogens) جزيئات مثل المستضدات المحفزة للمناعة يمكنها إحداث استجابة مناعية وفي نفس الوقت تكون هدفاً لهذه الاستجابة المناعية ولكن التعرض اللاحق بها يؤدي لتناقص الاستجابة المناعية.
- تعرف الآلية التي ينقل بها المستقبل المعلومات عبر السايتوبلازم ومنه إلى نواة الخلية بنقل الإشارة (signal transduction) وتشمل هذه العملية تنشيطاً متتابعاً لعدة إنزيمات تؤدي لزيادة النشاط الحيوي في جزيئات الخلية.
- تكون الاستجابة المناعية المكتسبة عامة عند بدايتها وتنتج مستقبلات على

خلايا "ت" و "ب" وهذه:

١ - يمكنها التعرف على الأجسام الغريبة (غير الذات).

٢ - تحمل إمكانية التفاعل ضد "الذات".

٣- لا يمكنها (بالنسة لخلايا "ت") أن تؤدي وظائف داخل الجسم.

مراجع مقترحة

Abbas AK. Lichtman AH, General properties of immune responses.In Cellular and molecular immunology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.,2003.

Berzofsky JA, Berkower IJ .. Immunogenicity and antigen structure. In Paul WE, ed Fundamental Immunlology,5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams &Wilkins , 2003.

Chaplin DD, Overview of the immune response. JAllergy Clin Immunol 003;111:S 442.

Janeway CA ,Jr, Evolution of the immune response. In Janeway CA.

Jr,Travers P,Walport M,ShlomchickP,eds. Immunobiology: The immune system in health and disease,6th ed. Philadelphia :Garland Publishing, 2004;665-682.

Paul WE.The immune system :An Introduction. In Paul WE,ed. Fundamental immunology,5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins,2003.

أسئلة مراجعة

إرشادات: تتبع المعلومة الرئيسية في هذا الجزء إجابات أو تكملة لعبارات. اختر إجابة واحدة صحيحة لكل سؤال.

١ - أي من هذه العبارت توصف بدقة الجهاز المناعي في الإنسان؟

أ) الوظيفة الرئيسية للجهاز المناعي هو منع التوليد.

ب) الجهاز المناعي في الإنسان يحتوي على آليات توجد فقط في ذوات الثدي.

ج) الجهاز المناعي عبارة عن مجموعة من الوسائل الدفاعية تعمل بتناسق مع بعضها.

د) الجهاز المناعي مهيأ فقط للتعرف على "غير الذات".

٢- يوجد في الإنسان جهازان للمناعة لمحاربة الميكروبات الممرضة، هذان الجهازان هما:

أ) جهاز مناعة طبيعية ومكتسبة.

ب) جهاز مناعة مكتسبة ومحددة.

ج) جهاز مناعة طبيعية وممرضة.

د) جهاز مناعة مكتسبة وخلوية.

٣- رجل يبلغ من العمر ٣٠ عاما ويعاني من التهابات بميكروب المتفطرة السلبية والتهاب في المرئ بالمبيضات البيض والتهاب في الرئة بالمتكيسة الرئوية الجؤجؤية وكلها ميكروبات انتهازية. ولديه تاريخ مرض بتكرار التهابات لا تستجيب للعلاج ومعظم الالتهابات تسببها المبيضات البيض أو المتكيسة الرئوية وهذه نادرا ما تسبب التهابات في الأشخاص الأصحاء. ماهو نوع المرض الذي يعاني منه هذا الرجل؟

أ) مرض في الجهاز المناعي حيث يهاجم خلايا الجسم (مرض مناعة ذاتية).

ب) مرض لا يستطيع جسمه احداث استجابة مناعية (نقص في المناعة).

ج) مرض يتعلق بالعمل حيث يتعرض بصورة متكررة للميكروبات.

د) مرض لا يمكنه من تحمل المضادات الحيوية التي تعطي لعلاج الميكروبات.

٤- امرأة تبلغ من العمر ٦٧ عاماً وتعاني من مرض قريفز وهو من أمراض المناعة الذاتية وبه أجسام مضادة ضد مستقبلات محفز هرمون الغدة الدرقية. سبب هذا المرض هو:

أ) فشل جهازها المناعي في إحداث استجابة مناعية طبيعية.

ب) وجود غدة درقية مغروسة من شخص غير مطابق.

ج) فشل جهازها المناعي في منع الخلايا الليمفاوية من التفاعل ضد خلايا الجسم (الذات).

د) نقص في تعداد خلايا "ب".

٥- من خصائص شبه المستضدات:

أ) إمكانية تحفيز الاستجابات المناعية والتفاعل (إمكانية الاستجابة المناعية في التعرف عليها).

ب) تفاعل فقط دون تحفيز للاستجابات المناعية.

ج) تحفيز الاستجابات المناعية دون تفاعل معها.

د) انعدام تحفيز المناعة وانعدام التفاعل.

هـ) تركيب كيميائي معقد وجزيئات كبيرة.

٦- مستقبلات النمط المتكرر يمكنها التعرف على مركبات موجودة في:

أ) الخلايا البلعمية الكبيرة.

ب) كريات الدم الحمراء.

ج) الصفائح الدموية.

د) الميكروبات.

٧- تحتوي الخلايا الطبيعية القاتلة على مستقبلات مثبطة لفعالية التحطيم وهذه تتعرف على:

أ) جزيئات مركب التوافق النسيجي II (م.ت.ن II).

ب) جزيئات مركب التوافق النسيجي I (م.ت.نI).

ج) المتممة.

د) كريات الدم الحمراء.

٨- الاستجابة المناعية المكتسبة تؤدي لإنتاج عدة مستقبلات. وهذه المستقبلات:

أ) يمكنها التعرف على "الذات" فقط.

ب) موجودة على الخلايا البلعمية.

ج) يمكنها التعرف على "غير الذات" فقط.

د) تتعرف على "الذات" في بعض الحالات وعلى "غيرالذات" في حالات أخرى.

٩- أصغر جزء في المستضد يمكن التعرف عليه بواسطة مستقبلات خلايا "ت" و "ب" يسمى:

أ) محدد المستضد.

ب) إشارة.

ج) قلوبين مناعى.

د) مستقبل.

١٠- خصائص المستضد المحفز للمناعة تضم:

أ) تحفيز المناعة (إحداث استجابة مناعية) والتفاعل (إمكانية تعرف الاستجابة المناعية عليه).

ب) تفاعل فقط دون تحفيز للمناعة.

ج) تحفيز للمناعة دون تفاعل.

د) انعدام تحفيز المناعة وإنعدام التفاعل.

هـ) مركب من جزئ صغير وبسيط.

١١- المتحملات هي جزيئات:

أ) لا يمكن التعرف عليها بواسطة الجهاز المناعي.

ب) تؤدي لحدوث استجابة مناعية ثانوية قوية عند التعرض لها بصورة متكررة.

ج) تؤدي لتناقص الاستجابة المناعية عند التعرض لها في وقت لاحق.

د) تزيل الاستجابات المناعية للمستضدات المحفزة للمناعة.

الفصل الثاني

الخلايا. الجزئيات على سطح الخلايا والأعضاء

• الجزئيات على سطح الخلايا • جزئيات القلوبينات المناعية (ق. م)

• جزئيات باقات التميز • خلايا "ت" الليمفاوية، خلايا "ب"

• الخلايا القاتلة الطبيعية• الخلايا المحببة • أعضاء الجهاز المناعي

•حركة الخلايا البيضاء واحتواء المستضد • احتواء المستضد

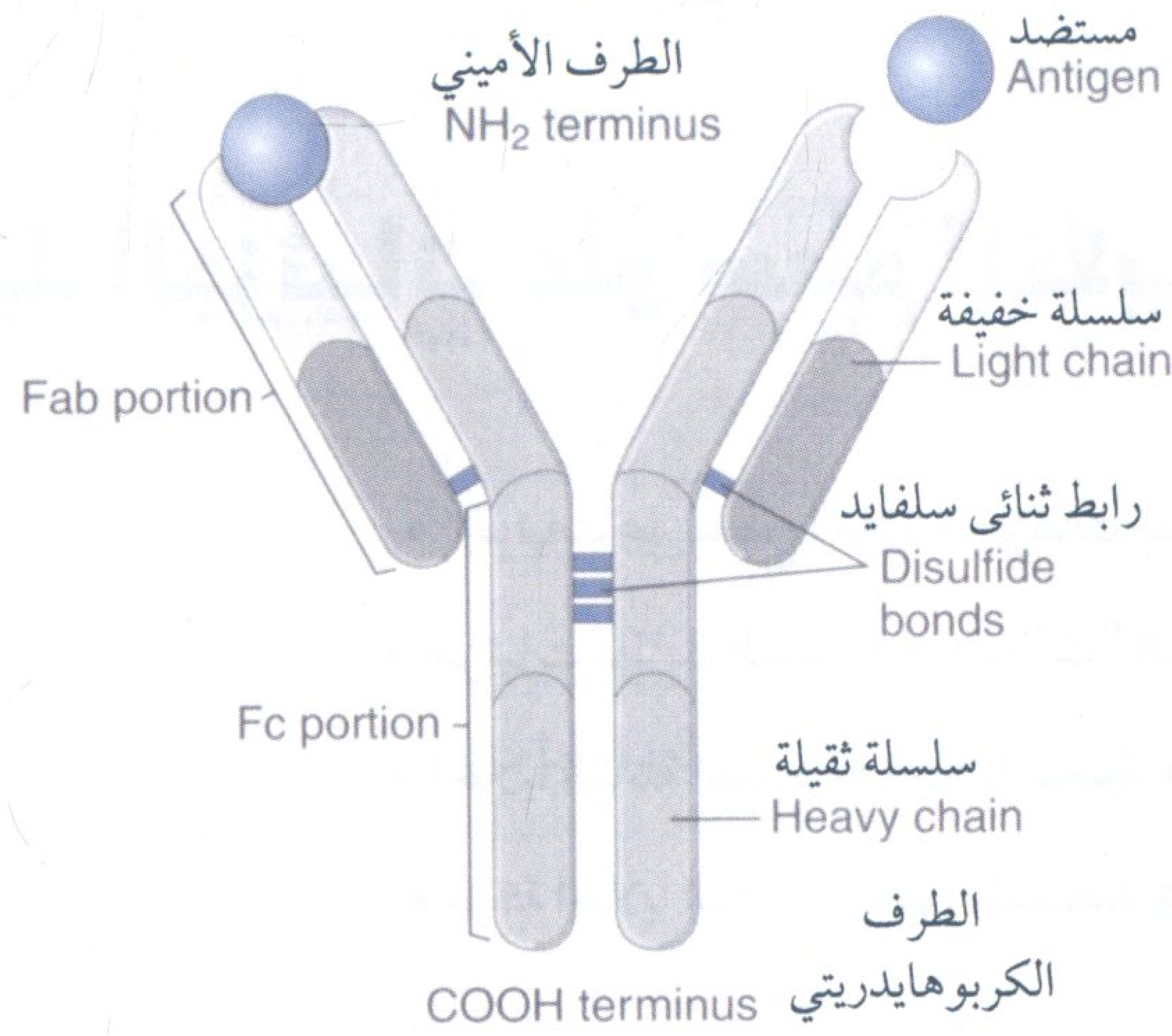
مقدمة

يمكن تشبيه خلايا الدم البيضاء كجنود للجهاز المناعي. تقوم هذه الخلايا بمراقبة الأنسجة والأعضاء باستخدام الدورة الليمفاوية والدورة الدموية وتقوم بحمايتها من الالتهابات الميكروبية. ومثل الجنود فلكل نوع من خلايا الدم البيضاء وظائف متخصصة بعض هذه الخلايا تهاجم الميكروبات مباشرة وبعضها تقوم بتحضير الخلايا وإعدادها للهجوم بينما يقوم البعض الآخر بتنظيم الهجوم. وتتجمع هذه الخلايا بدرجات متفاوتة في أعضاء الجهاز المناعي والتي تشمل الطحال، الغدة التوتية، العقد الليمفاوية، اللوزتين ومجموعة بايرز الليمفاوية والزائدة الدودية.

وفهم عمل كل خلية بيضاء وحركتها من جسم الإنسان وطريقة تجمعها في الأعضاء المختلفة ضروري لفهم وظائف الجهاز المناعي.

الجزئيات على سطح الخلايا

تحمل خلايا الدم البيضاء، مثل الجنود، علامات توضح وظيفتها. تحمل الخلايا البيضاء عدة أنواع من الجزئيات على سطحها وبعض هذه الجزيئات يساعد على معرفة المهمة الوظيفية للخلية في الجهاز المناعي. وتشمل هذه الجزئيات القلوبينات المناعية، (الشكل رقم ١ , ٢)باقات التميز ومستقبلات وجزئيات مركب التوافق النسيجي.



الشكل رقم(١ , ٢). جزئ القلوبين المناعي. يتكون الجزء من القلوبين المناعي من أزلعة متعددات الببتايد، سلسلتين ثقيلتين متشابهتين وسلسلتين خفيفتين متشابهتين. ترتبط السلاسل الثقيلة والخفيفة برابط ثنائي السلفايد. يتكون الطرف الأميني من الببتايد، من أحماض أمينية متنوعة في تنظيمها. الجزء المتغير من طرفي السلسلة الثقيلة والخفيفة يكون الجيب الرابط للمستضد ويحتوي القلوبين المناعي على اثنين من هذه الجيوب. يتغير شكل الجزء الثابت من القلوبين المناعي عند الارتباط بمستضد. تظهر مستقبلات المتممة والأجسام المعتمدة في هذا الجزء الثابت وترتبط بالجزء الثابت لقلوبين مناعي متغير.

جزئيات القلوبينات المناعية (ق. م)

تقوم جزئيات القلوبينات المناعية بعدة وظائف دفاعية، فهي بالإضافة إلى أنها

محدودة إلا أن بعضها يعمل كمحفز لزيادة البلعمة وبعضها يعمل كمستقبل على السطح وبعضها يحفز الجزئيات الفاتكة. وقد تم شرح تركيب القلوبينات المناعية بتفصيل في الفصل الرابع. إلا أن فهم الخصائص البارزة للقلوبينات. المناعية يساعد على فهم أنواعها المختلفة.

تتكون جزئيات القلوبينات المناعية من مركب ثنائي أساسي يحتوي على سلسلتين خفيفتين متشابهتين وسلسلتين ثقيلتين متشابهتين وترتبط هذه السلاسل الأمينية برابط سلفايد ثنائي. ويكون الطرف الأمينى والذي يحتوي على سلسلة خفيفة وسلسلة ثقيلة الجزء الذي يتعرف ويتحد مع المستضد.

١ , ٢- التميز بين القلوبينات المناعية والأجسام المضادة:القلوبينات المناعية مصطلح وهو جزئ من بروتين يهاجر في الوسط الكهربائي وليس كل القلوبينات المناعية أجسام مضادة فكما يقول المثل القط من ذوات الأربعة ولكن ليست كل ذوات الأربعة قطط، فلذلك يستخدم لفظ أجسام مضادة عندما يكون المستضد المحدد للقلوبين المناعي معروفاً.

٢ , ٢- استخدام الأجسام المضادة في التشخيص:عندما يتم تحميل جزئيات يمكن قياسها مثل المواد المتألقة أو المواد المشعة أو الأنزيمات بالأجسام المضادة فذلك يشكل الأساس لعدة اختبارات مناعية تشخيصية وهناك عدة أمثلةموضحة في الملحق (أ).

جزئيات باقات التميز (ب. ت)

تتكون خلايا الدم المختلفة من الخلايا الجزعية، وتتحول في مراحل تطورها إلى خلايا بيضاء متخصصة وتكتسب جزئيات على سطحها يمكن بواسطتها تحديد نوعها ومرحلة نموها. بالإضافة إلى ذلك تحتوي خلايا الدم البيضاء بأنواعها المختلفة على جزئيات محددة وفريدة على سطحها تحدد وظيفتها ومرحلة نضوجها وقد أمكن التعرف على أكثر من (٢٥٠) جزئ مختلف ومتميز حتى الآن. ويطلق عليها لفظ باقات تميز ويتم التعرف عليها بأرقام(ب ت١ ،ب ت٢).

وسنتعرض لهذه الجزئيات في مواقعها عندما نناقش طريقة عمل الجهاز المناعي.

وهناك كشف بجزئيات باقات التميز التي تم التعرف عليها في الملحق (ب).

المستقبلات على سطح الخلايا

تتعرف الخلايا على ما يدور في البيئة المحيطة بها عن طريق العديد من المستقبلات على سطحها. وباعتبار أنها تشكل المدافع الرئيسي في الجسم فإن خلايا الجهاز المناعي تحطم أي خلايا غريبة على الجسم. وعليه فإن من المهم جداً ألا تهاجم الخلايا البيضاء عن طريق الخطأ خلايا الجسم (الفصل التاسع) أو تفشل في التعرف على الخلية الغريبة. وتستخدم المستقبلات لمعرفة نوعية الخلايا البيضاء، فبعضها لديه مستقبلات لجزئي القلوبينات المناعية أو بعض مكونات المتممة النشطة (مستقبلات المتممة .م .م) وهذه بدورها تحفز عملية البلعمة لسهولة التصاقها بالخلايا المحاطة بالقلوبينات المناعية (ق. م) أو المتممة (م).

جزئيات مركب التوافق النسيجي الرئيسي (م. ت. ن)

كل الخلايا ذات النواة في الجسم عليها جزئيات وهي علامة تميز الذات. وهذه تسمى جزيئات مركب التوافق النسيجي النوع ١. (م. ت. ن. -١).

أما الخلايا المتشجرة والخلايا وحيدة النواة وبعض أنواع الخلايا الليمفاوية فإنها تحمل جزئيات (م. ت. ن -٢). وبعض أنواع خلايا «ت» الليمفاوية تظهر على سطحها م. ت. ن-٢ عند تنشيطها. وعليه فوجود أو عدم وجود جزئيات م. ت. ن على سطح الخلايا البيضاء من الخصائص الهامة المميزة وذلك لأن جزئيات م. ت. ن-١ و-٢ هامة جداً لتنشيط خلايا (ت) وإحداث استجابة مناعية

فائدة سريرية

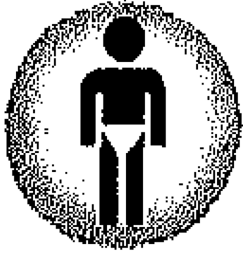


التوافق النسيجي

التوافق النسيجي هو إمكانية نقل أنسجة بين الأشخاص دون إحداث رفض للأنسجة. وعليه فإن إحدى التقسيمات المناعية قبل إجراء عملية نقل الأعضاء هو فحص جنيات التوافق النسيجي بين المتبرع والمستقبل (جنيات الخلايا البيضاء).

الخلايا البيضاء

توجد خمسة أنواع من الخلايا البيضاء في الدم ويمكن تقسيمها إلى محببة (تحتوي على حبيبات في السايتويلازم- الخلايا متعددة النواة، الخلايا القاعدية والخلايا الحمضية) وغير محببة (الخلايا الليمفاوية وحيدة النواة). وبالرغم من صعوبة التمييز بين هذه الخلايا بالمجهر الضوئي إلا أن الجزيئات التي على سطحها تساعد في معرفة وظيفتها، فالخلايا البيضاء وما تنتجه من مواد مسئولة عن معظم الوظائف المناعية، فكل نوع من هذه الخلايا الخمسة تؤدي وظيفة دفاعية محددة ضد الميكروبات. ويمكن التمييز بين الخلايا المختلفة على حسب شكلها ولكن ربما تكون هنالك صعوبة في التمييز بين الخلايا في المجموعة الواحدة.



(فوائد للاستخدام السريري).

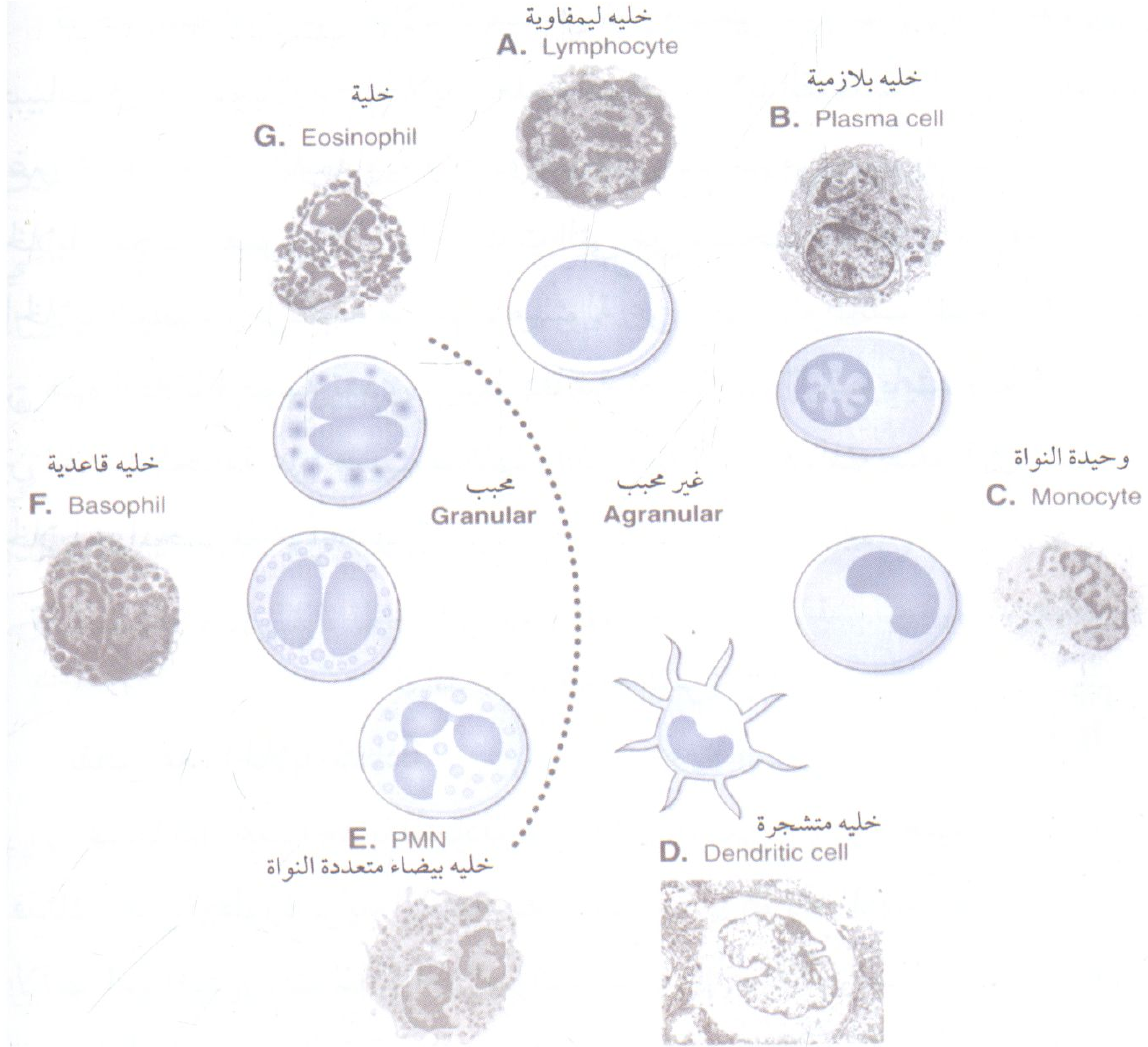
نقص عدد الخلايا المتعادلة

عندما يقل عدد الخلايا المتعادلة عن معدل أقل من ١٫٠٠٠ خلية/ المايكروليتر فذلك يعني خطورة تزايد الالتهابات الميكروبية. وهؤلاء المرضى يتعرضون أكثر لالتهابات الميكروبات سالبة الجرام والفطريات. وأهم الأسباب التي تؤدي لنقص الخلايا المتعادلة، هي العقاقير وتسمم النخاع العظمي بالالتهابات الفيروسية.

الخلايا الليمفاوية

بالرغم من تشابه الخلايا الليمفاوية عند فحصها بالمجهر الضوئي أو الإلكتروني فبعض الأحيان يتم تقسيمها على أساس حجمها إلى صغيرة (٤-٧ مايكرون) متوسطة (٧-١١ مايكرون) وكبيرة (١١-١٥ مايكرون). والخلايا الليمفاوية المنشطة تحتوي على خلايا كبيرة (حتى ٣٠ مايكرون) وبالرغم من التشابه في الشكل الخارجي إلا أن الخلايا الليمفاوية تختلف في وظائفها (الشكل رقم٢أ,٢) وقد يمكن تقسيمها على أساس الأعضاء التي تكونت فيها-خلايا "ب" الليمفاوية في النخاع العظمي وخلايا

"ت" الليمفاوية في الغدة التوتية. ويمكن استخدام لفظ خلايا "ب" أو خلايا "ت".



الشكل رقم(٢ , ٢). كريات الدم البيضاء: توجد في الدم خمسة كريات دم بيضاء مختلفة تنقسم الكريات البيضاء إلي محببة وغير محببة. (أ) الخلايا الليمفاوية هي المسئولة عن الجهاز المناعي المكتسب وبالرغم من التشابه في التركيب تقوم بوظائف مختلفة الليمفاويات المتطورة في الغدة التوتية تسمى خلايا «ت» والتي تتطور في النخاع العظمي تسمى خلايا «ب».

الخلايا "ت" الليمفاوية أو خلايا "ت":

تنتج الخلايا الجذعية بنقى العظام خلايا ليمفاوية غير مكتملة النمو من ناحية وظيفية وتهاجر بعضها إلى الغدة التوتية. وتعمل هذه الغدة كمركز لتعليم الخلايا

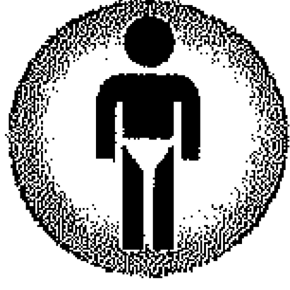
الليمفاوية غير الناضجة خاصية التمييز بين الذات "وغير الذات" الخلايا التي تخفق في تعلم هذه الخاصية يتم التخلص منها. أما الخلايا التي يمكنها التمييز "بين الذات" و"غير الذات" فتكمل مراحل نموها ونضوجها وتخرج إلى الدورة كخلايا "ت" الليمفاوية وتكون مؤهلة لأداء عدة وظائف، فبالرغم من أنها لا تنتج أجسام مضادة إلا أنها تبدأ وتنظم الاستجابة المناعية المتواسطة بالأجسام المضادة أو ما يسمى بالمناعة الدفاعية وتقوم خلايا "ت" بدور أساسي في المعارك الدفاعية وبذلك فهي تسمى الخلايا الفاعلة وهي المسئولة عن المناعة المتواسطة بالخلايا أو ما يسمى بالمناعة الخلوية (أو بمعنى آخر تفتقد لأجسام مضادة) وهناك عدة أنواع من هذه المناعة.

تفاعل الحساسية المتأخر (ت. ح. م.) – (DTH): ومثال لهـذا التفاعل (ت. ح. م) هو تجمع الخلايا والورم الذي يعقب اختبار التوبركلين (اختبار الدرن).

حساسية الملامسة: (ح. م):وتمثل هذه التفاعلات تجمع للخلايا وورم تحت وحكة نتيجة ملامسة ذيفان الأيفى. وحساسية الملامسة(ح. م) نوع من أنواع تفاعلات الحساسية المتأخرة التي تحدث كردة فعل لبعض المواد الكيميائية التي تلامس الجلد أو الأغشية فترتبط هذه المواد مع الخلايا تحت الجلد وتتفاعل معها.

مناعة اغتراس الأعضاء: يبدأ رفض الأعضاء المغروسة عن طريق تفاعلات خلايا "ت"

تفاعلات خلايا "ت" الفاتكة (الخلايا الليمفاوية الفاتكة): عندما يتم تنشيط خلايا "ت" تقوم بالالتصاق مباشرة بالخلايا الأخرى التى تحتوي على الميكروبات وتقوم بتحطيمها عن طريق التحلل.



(فوائد للاستخدام السريري).

الدرن

حوالي ثلث سكان العالم مصاب بميكروب المتفطرة السلية ومن هؤلاء ٥-١٠٪ تظهر عليه أعراض المرض ويمكن أن ينقل العدوى ويسمى هذا المرض الدرن. وحوالي (٨) مليون شخص في العالم يصاب بمرض الدرن سنوياً وينتج عن ذلك ٢ مليون حالة وفاة في السنة.واختبار "المانتو" يستخدم لرصد الأشخاص الذين تعرضوا لميكروب المتفطرة. ويشمل هذا الاختيار حقن (٥) وحدات من التوبركلين أو مستخلص البروتين (بجرعة حوالي ١ مل) التي تكون في العادة تحت الجلد. ويتم الكشف عن وجود ورم موضعي بعد حوالي (٤٨) إلى (٧٢) ساعة والاختبار الموجب مثال لتفاعل حساسية متأخر (ت. ح. م).

عالم المستضدات: يقدر العلماء بأن عالم المستضدات يحتوي ما بين 10^{6} إلى 10^{7} مستقبل مستضد وهذا يعني أن هنالك عى الأقل 10^{6} إلى 10^{7} مستقبل مستضد على خلايا "ت" وخلايا "ب" وأن كل خلية واحدة (ت أو ب) عليها مستقبل محدد لمستضد واحد.

تحتوي خلايا "ت" على عدة جزيئيات على سطحها وتشمل هذه:

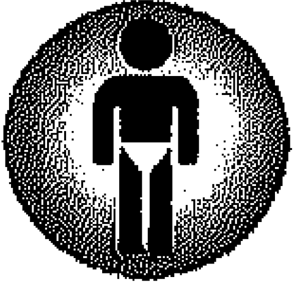
مستقبل الخلية "ت": مستقبل الخلية "ت" عبارة عن جزئ يتكون من سلاسل مزدوجة من الببتايدات (أ-ب) أو (ق-د) ويتكون الجزء الأمينى الذي يتعرف على المستضد عن طريق الجينات ما يعني أن كل خلايا "ت" التي تتوالد من نفس الخلية تحمل على سطحها نفس المستقبل لمستضد محدد. (الشكل رقم ٣, ٢) وقد قدر أن خلايا "ت" يمكنها التعرف على 10^{6} إلى 10^{7} مستضد مختلف على أقل تقدير وبناء على ذلك فهذا يعني أن هنالك 10^{6} على 10^{7} خلية "ت" في الجهاز المناعي كل منها تتعرف على مستضد واحد محدد. ويفتقر مستقبل خلايا "ت" إلى ذيل سايتوبلازمى يمكنه

من إعطاء إشارة مباشرة عند اتحاده بالمستضد ولكن يتم هذا عند طريق سلاسل إضافية تسمى مجتمعة باقات التميز (٣) (ب. ت. ٣) وهذه متصلة بمستقبل الخلية "ت".

الشكل رقم(٣, ٢). مركب مستقبل خلية «ت» مستقبل خلايا «ت» متعدد التركيب يحتوي على سلاسل من الببتايد ألفا-بيتا أو قاما-دلتا. ويكون الجزء المتغير من الببتايد موقع ارتباط ببتايد المستضدات ولا يحتوي المستقبل على ذيل سايتوبلازمي ينقل الإشارة إلى داخل السايتوبلازم ويعتمد إلى ذلك عمل ستة جزيئات مرتبطة به وتسمى في مجموعها مركب ب ت٣. بالإضافة إلى ذلك تحتوي خلايا «ت» على جزيئات «ب ت٤ » أو»ب ت٨» مرتبطة مع مركب المستقبل.

مركب باقة التميز (٣) (م. ب. ت. ٣): ويتكون هذا المركب من ستة جزئيات واحد (م. ب. ت٣) (قاما) واحد (م.ع. ت. ٣٠) (دلتا) واثنان (م.ع. ت. ٣٠) (ايسلون) وجزء داخل سايتوبلازم الخلية يعرف باسم (م.ع. ت ٢٤٧). ومركب باقة التميز ٣(م.ب.ت) هام لإظهار مستقبل الخلية (ت) على السطح بالإضافة لأهميته في نقل الإشارة في حالة تعرف مستقبل الخلية على مستضد.

باقة التميز (٤) أو باقة التميز (٨) -(ب. ت. ٤) أو ب. ت. ٨): معظم خلايا (ت) المكتملة النمو تظهر على سطحها (ب. ت. ٤ أو ب. ت. ٨) وهذه الجزئيات تعمل كمستقبلات مساعدة لمستقبلات خلايا "ت" باتحادها مع مركب التوافق النسيجي ١ (م. ت. ن ا) أو م. ت. ن II تزيد من تلاحم جزء المستضد المتحد مع مستقبل الخلية "ت" ويمكن الاستفادة من قانون الثمانية: خلايا. ت. ٤ تتعرف على م. ت. ن II (٤× ٢= ٨) وخلايا ت. ٨ تتعرف على م. ت. ن I (٨× ١ = ٨).



(استخدام سريري).

فيروس نقص المناعة

تم الإبلاغ عن أول حالة لمرضى الإيدز (نقص المناعة المكتسب) في عام ١٩٨١ ومنذ ذلك الوقت أصبح الإيدز من المشاكل العالمية. فيروس الإيدز يلتصق على جزء (ب. ت. ٤) من خلايا "ت" وهذا يعني أن خلايا "ت" هي الهدف الأول لفيروس الإيدز لأن بها نسبة عالية من جزئيات (ع. ت. ٤) على سطحها فالإصابة بهذا الفيروس تؤدي إلى تحطيم الجهاز المناعي، حيث إنه يصيب الخلية الرئيسية التي تنظم الاستجابة المناعية. وبناء على ذلك فرصد أعداد خلايا"ت" التي تحمل (ب. ت. ٤) هام لمتابعة حالات مرض الإيدز.

خلايا "ب" الليمفاوية أو خلايا "ب" :

خلايا "ب" مسئولة عن إنتاج القلوبينات المناعية (ق. م) والأجسام المضادة (أ م) ففي فصيلة الطيور يتم تطور وإنتاج هذه الخلايا فيما يعرف بنسيج "فابريشص" أما في الإنسان فالنسيج المقابل هو نقى العظام. وقد استمد لفظ خلايا "ب" من المعنى المقابل لنقى العظام باللغة الإنجليزية.

العلامات السطحية المميزة لخلايا "ب":

قلوبين مناعي سطحي: من خصائص خلايا "ب" إنتاج وإظهار قلوبينات مناعية في سايتوبلازم الخلية وعلى سطحها. خلايا "ب" غير المكتملة النمو تظهر القلوبينات المناعية في السايتوبلازم فقط، الخلايا التي تفرز القلوبينات المناعية تسمى الخلايا البلازمية (الشكل رقم ٢ب,٢) بالإضافة إلى ذلك فخلايا "ب" محدودة بمعنى أنه كل خلية تنتج نوعاً واحداً من الأجسام المضادة التي تتعرف على نوع واحد فقط من المستضدات.

مستقبل أجسام مضادة: ويتعرف هذا الجزء على الجزء الثابت من القلوبين المناعى ويعتقد أن ذلك يؤدى إلى تركيز المستضدات والتى ترتبط بالأجسام المضادة وعلى سطح خلايا"ب".

مستقبلات متممة (م. م) (م. م. ١) و(م. م. ٢): هذه المستقبلات تتحدد مع أجزاء متفاعلة من المتممة. والمتممة لفظ يطلق على أكثر من ٢٠ بروتين في المصل من أهم وظائفها تحطيم الخلايا والميكروبات وسيتم مناقشة المتممة بالتفصيل في الفصل الثالث، فعند تنشيط المتممة يتحد مستقبل المتممة ١ (م. م. ١) مع أجزاء من البروتين الثالث والرابع من المتممة (م ٣ ب وم ٤ ب) على التوالي. ويتحد مستقبل المتممة (٢) (م. م. ٢) مع جزء من بروتين المتممة الثالث (م٣). ومن خصائص فيروس "ابستان بار" اتحاده مع (م. م. ٢)

مركب التوافق النسيجي (م. ت. ن.): يمكن لخلايا "ب" مثل الخلايا المتشجره والخلايا البلعميه الكبيرة (خ. ب. ك) تحليل المستضدات وتقديمها مرتبطة بمركب التوافق النسيجي (م. ت. ن.II) حيث يمكن التعرف عليها بواسطة المستقبلات على خلايا "ت" التي تحمل (ب. ت. ٤) (خلايا" ت" ٤).

الخلايا الطبيعية القاتلة (خ. ط. ق):

خلايا "ت" (٦٠٪-٧٠٪) وخلايا "ب" (٥٪-٢٠٪) لا تمثل كل الخلايا الليمفاوية في الدم، فهنالك خلايا كبيرة محببة تعرف باسم الخلايا الطبيعية القاتلة (خ. ط. ق.). وهذه الخلايا لا تحتاج لمستضد لتنشيطها وتلعب دوراً هاماً في المناعة الطبيعية فال (خ. ط. ق)مسئولة عن المناعة ضد الخلايا المصابة بالفيروسات بالإضافة إلى الخلايا السرطانية وبهذا تعمل في جهاز الترصد المناعي. ولا تظهر على سطحها قلوبينات مناعية أو مستقبلات مثل خلايا "ت" ولكنها تستخدم وسائل أخرى للتعرف مما يمكنها من تحطيم الخلايا التي تحمل مستويات منخفضة من جزئيات م. ت. ن ١.

وهذا يحدث نتيجة الإصابة ببعض الفيروسات أو نتيجة لاختلال في نمو الخلايا. وتحمل ال(خ. ط. ق) مستقبلات للأجسام المضادة مما يمكنها من التعرف على الخلايا التي تحمل أجسام مضادة على سطحها وتحطيمها. وتسمى هذه الخاصية تحطيم الخلايا المتواسطة بالأجسام المضادة وتعتبر (خ. ط. ق) الخلايا الرئيسية التي تمتلك هذه الخاصية بالإضافة إلى أنواع أخرى من الخلايا البيضاء مثل الخلايا الحمضية والخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا المتعادلة.

الخلايا البلعمية وحيدة النواة

توجد هذه الخلايا في اللافقاريات متعددة الخلايا كما توجد في كل الفقاريات. وهي تشكل العامل الدفاعي الأساسي ضد الميكروبات. وتبتلع هذه الخلايا الأجسام الغريبة وبقايا الخلايا وتحطمها عن طريق الأنزيمات التي بداخلها.

وبالرغم من أن هنالك عدة خلايا بلعمية إلا أننا سنركز على الخلايا البلعميه الكبيرة "خ. ب. ك" والخلايا المتشجرة "خ. م".

الخلايا وحيدة النواة والخلايا البلعمية الكبيرة: (خ. ب. ك): تهاجر الخلايا وحيدة النواة التي تجري في الدورة الدموية إلى الأنسجة فتتحول إلى خلايا بلعمية كبيرة(الشكل رقم ٢ج,٢) وتوجد هذه الخلايا البلعمية

بأعداد كبيرة في الأنسجة الضامة، وفي الرئة، وفي الطحال وفي الكبد وفي التجويف البلوري وفي الجهاز الهضمي، وتختلف هذه الخلايا عن الخلايا الليمفاوية وتتميز بوجود المستقبلات التالية على سطحها.

مستقبل (إف سي قاما)ومستقبل (إف سي ألفا): هذه المستقبلات السطحية تحد مع جزئ إف. سي قاما مع القلوبين المناعي (ق. م. ج١ وق. م. ج٣) وجزئ إف سي ألفا من القلوبين المناعي أ (ق. م أ) والتي بدورها تتحد مع الميكروبات أو أي مستضد آخر. تجدر الإشارة إلى أن الخلايا وحيدة النواة و(خ. ب. ك)لا تنتج قلوبينات مناعية.

مستقبلات المتممة (م. م.) (م. م. ١)، (م. م. ٣)، م. م. ٤): هذه المستقبلات السطحية تتحد مع أجزاء المتممة المنشطة (م. م. ١) يتحد مع بروتين المتممة الثالث والرابع (م٣ وم٤) بينما (م. م. ٣) و(م. م. ٤) يتحد مع جزئ م. ٣. ب غير المكتمل.

مركب التوافق النسيجي١١(م. ت. ن ١١): هذه الجزئيات تقدم المستضد للمستقبلات على خلايا ت٤. والخلايا البلعمية الكبيرة (خ. ب. ك) والخلايا وحيدة النواة تبتلع جزئيات المستضد وتحطمها عن طريق ماتحتوي من أنزيمات ثم تظهر هذه المواد على سطحها. وهذا ما يعرف بتقديم المستضد وتتعرف خلايا ت على المستضد وعلى جزئيات م. ت. ن كخطوة هامة لإحداث استجابة مناعية. وتسمى الخلايا التي تعرض المستضد متحداً مع جزئيات م. ت. ن # بالخلايا مقدمة المستضد. (خ. م. م).

الخلايا المتشجرة: وتسمى هذه الخلايا بالمتشجرة نسبة لوجود أذرع تشبه فروع الأشجار.(الشكل رقم٢د,٢) ومثل(خ. ب. ك) فالخلايا المتشجرة

ترصد الأجسام الغريبة في محيطها وتقوم بابتلاعه. وعلى خلاف (خ. ب. ك)، فالخلايا المتشجرة ترصد الأجسام الغريبة في السوائل خارج الخلايا وتنفرد الخلايا المتشجرة بالمقارنة مع (خ. ب. ك) وخلايا "ب" بأنها الخلايا الوحيدة التي يمكنها تنشيط خلايا "ت" الساكنة وإحداث استجابة مناعية.

الخلايا المحببة

تحتوي هذه الخلايا على حبيبات داخل السايتوبلازم وبالتالي يمكن رصدها بالمجهر الضوئي وتحتوي الخلية المحببة على نواة متعددة وحبيبات في السايتوبلازم تحتوي على أمينات قاعدية الصبغة وبروتينات قاعدية يمكن صبغها بالحامض أو الإيوسين أو كلاهما (خلايا محايدة) وكمجموعة فالخلايا المحببة تتكون من أكثر الخلايا عدداً (الخلايا المحايدة) وأقل الخلايا عدداً (الخلايا القاعدية وخلايا الايوسين) من مجموع خلايا الدم البيضاء.

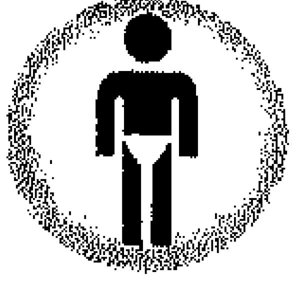
الخلايا متعددة النواة: الخلايا متعددة النواة تعرف أيضاً بالخلايا المحايدة وتكون حوالي ٦٠٪ من خلايا الدم البيضاء (٣٠٠٠ إلى ٦٠٠٠ في المايكروليتر) في الدم. وقطرها حوالي ١٢-١٠ مايكرومتر وحوالي ١٠٠ بليون خلية محايدة تدخل الدورة الدموية يومياً في الأشخاص الكبار الأصحاء. ويعكس عدد الحلقات في النواة مرحلة الخلية ونضوجها.(الشكل رقم٢هـ, ٢).

يتم إنتاج هذه الخلايا في النخاع العظمي وفي المراحل الأولى تكون النواة مستطيلة. تظهر نتوءات في هذه النواة أثناء نموها فتصبح ثنائية أولاً ثم تصبح ذات خمسة أجزاء. وتحتوي الخلايا متعددة النواة

على حبيبات صغيرة وتكون ذات صيغة محايدة. وتحتوي هذه على اللايسوزايم والكولاجينيز واللاكتوفيرين. أما الحبيبات الأقل عدداً فتتكون من أنزيمات مضادة للميكروبات مثل المايلوبير أوكسيديز واللايسوزاين والدقنسين. تكون هذه الخلايا خط الدفاع الأول في الدفاع ضد الميكروبات وتزداد أعدادها بسرعة في حالة الالتهابات الميكروبية. وتجمع هذه الخلايا في حالة الحية والميتة في موقع الالتهاب بشكل مادة الصديد.

الخلايا القاعدية والخلايا البدينة: تكون الخلايا القاعدية حوالي ٥٪ من خلايا الدم البيضاء، وتشبه الخلايا القاعدية الخلايا البدينة إلى حد كبير مع اختلاف في شكلها الخارجي. ويتم إنتاج الخليتين من مصدر واحد بالنخاع العظمي. قطر الخلايا القاعدية حوالي ١٠-١٢ مايكروميتر وتحتوي على نواة ثنائية مغطاة بحبيبات قاعدية الصبغة منتشرة في السايتوبلازم.(الشكل رقم ٢ف, ٢) أما الخلايا البدينة فقطرها حوالي ١٠-١٥ مايكروميتر وهي مستديرة بيضاوية أو مستطيلة الشكل مع وجود نتؤات كثيرة على سطحها وتلتصق القلوبينات المناعية الأرجية (ق. م. ار) على مستقبلات على سطوح الخلايا القاعدية والبدينة. وعندما يتحد المستضد مع هذه القلوبينات المناعية الأرجية يؤدي إلى حدوث تفاعلات الحساسية لعدة مواد مثل حبوب اللقاح ووبر الحيوانات.

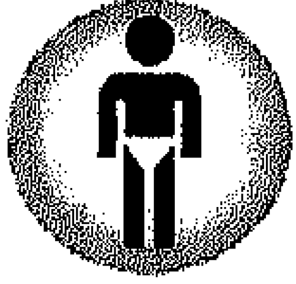
الخلايا الحمضية: الخلايا الحمضية حجمها أكبر من بقية الخلايا المتعددة النواة، ويبلغ قطرها ١٢-١٧ مايكروميتر والنواة، ثنائية وحبيبات السايتوبلازم تتفاعل مع الصبغات الحمضية، ومحتويات الخلية مثل البروتين القاعدي الرئيس والكاتيونيك بروتين والنيوروتوكسين والبيراوكسيديز تمثل مواد فعالة في مقاومة الالتهابات الناتجة عن الطفيليات، وتتجمع هذه الخلايا في مواقع الالتهابات الطفيلية.



(فائدة سريرية).

ارتفاع عدد الخلايا الحمضية

يحدث هذا عندما يكون عددها أكثر من ٧٠٠ خلية/ مايكروليتر ومن الأسباب الرئيسية لارتفاع الخلايا الحمضية الأورام الخبيثة مرض أديسون، الحساسية، الربو حساسية العقاقير، أمراض الأوعية الدموية، والكولاجينية، والطفيليات.



(وصف حالة مرضية ١ , ٢).

تعتقد المريضة سيبا وعمرها ٤٣ سنة وهي من جنوب شرق آسيا أنه ربما يكون لديها إصابة بالدودة الشريطية. في هذه الحالة أي نوع من أنواع خلايا الدم البيضاء يكون مرتفعاً ويساعد في تشخيص هذه الحالة؟ تصيب الدودة الشريطية مرضى كثيرين في منطقة جنوب شرق آسيا المكسيك وإفريقيا، ربما لا تكون لدى المرضى المصابين بهذا الطفيل أعراض أو ربما يعانون من أعراض غير محددة في شكل اضطراب بالمعدة. ويتم التشخيص بوجود بيض الدودة في البراز. ترتفع أيضاً نسبة الخلايا الحمضية في الأنسجة التي تتواجد بها هذه الدودة والخلايا الحمضية بالإضافة إلى القلوبينات المناعية الأرجية (ق. م. أر) تشكل المكونات الرئيسية في المناعة ضد الالتهابات الطفيلية.

أعضاء الجهاز المناعي

يمكن تقسيم الأنسجة الليمفاوية كأعضاء مثل الغدة التوتية، الطحال والعقد الليمفاوية وكتجمعات ليمفاوية مثل تجمع "بايرز" والخلايا الليمفاوية داخل جدار الأمعاء، وتنقسم الأعضاء الليمفاوية إلى أعضاء ليمفاوية أولية وأعضاء ليمفاوية ثانوية.

ويتم تطور الخلايا الليمفاوية في الأعضاء الليمفاوية الأولية، فخلايا "ت" و"ب"

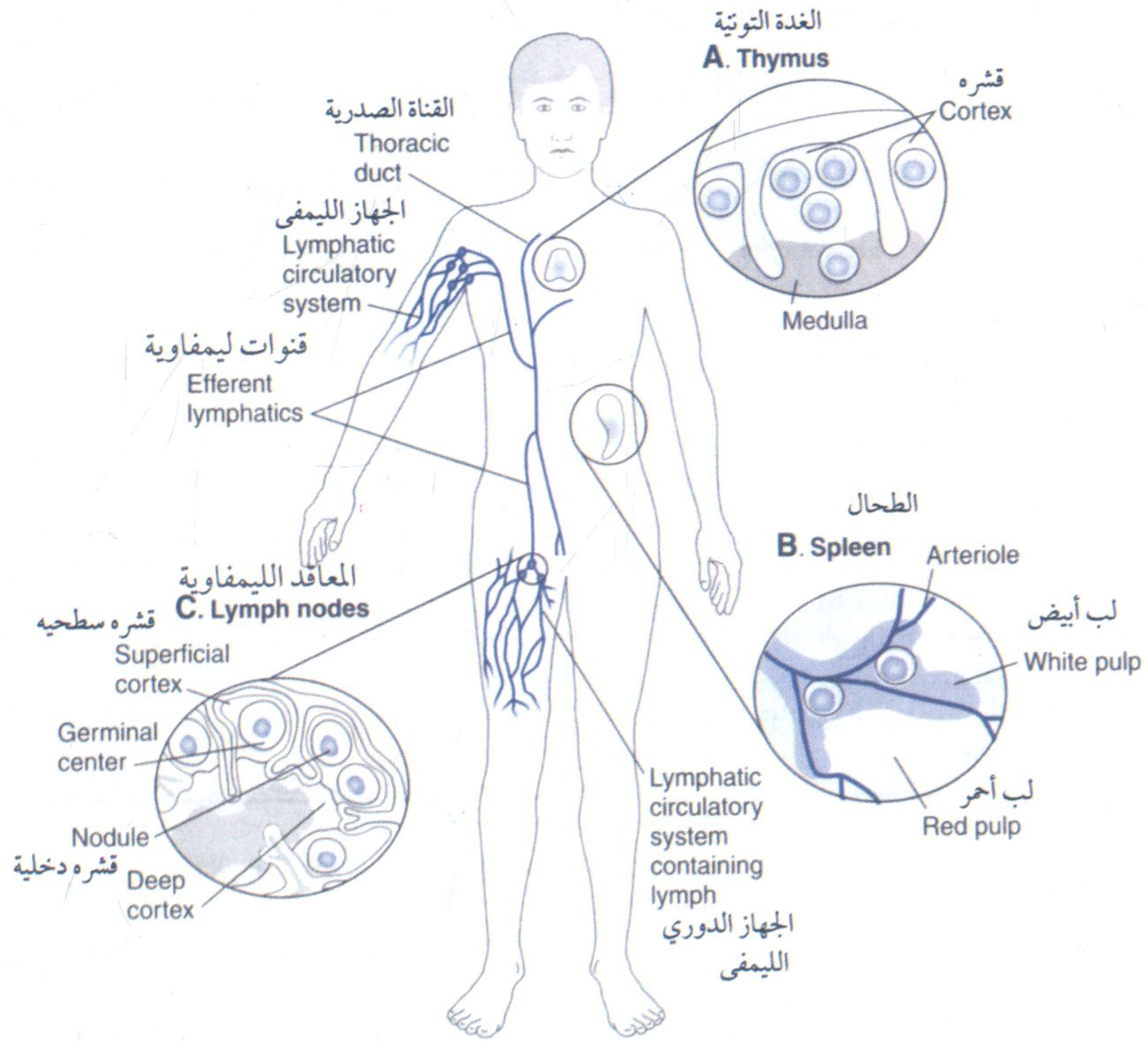
تتم مراحل تطورها في الغدة التوتية ونقى العظام على التوالي وأما في الأعضاء الليمفاوية الثانوية مثل العقد الليمفاوية والتجمعات الليمفاوية الأخرى داخل الجسم فيتم تركيز جزيئات المستضدات حيث تتجمع أعداد كبيرة من الخلايا الليمفاوية وتتاح الفرصة لهذه الخلايا في التعرف على المستضد. يتم إحداث التفاعلات المناعية في الأعضاء الليمفاوية الثانوية.

الغدة التوتية

تتكون الغدة التوتية من فصين وهي أول عضو ليمفاوي يتكون في الجسم. وتزداد في حجمها خلال فترة الطفولة ثم يأخذ حجمها في الضمور في سن البلوغ يوضح الشكل رقم(٤ , ٢)أ تركيب الغدة وحركة هجرة الخلايا. ونتيجة لخلايا جذعية تسمى ما قبل الخلايا التوتية، وهي ناتجة عن النخاع العظمي، تسلك طريقاً يؤدي إلى إنتاج خلايا "ت" بعد مرورها بالغدة التوتية ويتم نضوج هذه الخلايا عبر مسيرتها داخل الغدة التوتية من القشرة إلى اللب حيث يكتمل نموها. الخلايا مكتملة النمو تدخل إلى الدورة الدموية وتسمى خلايا "ت" وتحتاج هذه الخلايا لفترة ثلاثة أيام ليكتمل نضوجها وتتمكن من التمييز بين ما هو "ذاتي" وغير ذاتي، وعدد كبير جداً من الخلايا تمر بهذه المرحلة ولكن أقل من ٥٪ تنجح في مسارها وسيتم شرح أوفى لفترة التعلم داخل الغدة التوتية في (الفصل الخامس) ويكون نشاط الغدة التوتية عالياً في الفترة ما بعد الولادة وتستمر في النمو حتى فترة البلوغ ومن ثم يضمحل حجمها وتدريجياً تفقد نشاطها.

الطحال

الطحال هو أكبر عضو ليمفاوي ويقوم بوظيفة تنقية الدم من الشوائب وتركيز المستضدات المحمولة من الدم والميكروبات. ويتكون الطحال من جزء به تركيز عال من الخلايا الليمفاوية ويسمى اللب الأبيض وجزء به تركيز عال من الكرويات الحمراء وتسمى اللب الأحمر (الشكل رقم٤ب , ٢) وتتركز على جدران الأوعية الدموية وتحيط بهذه الأوعية خلايا "ب" الليمفاوية وتسمى هذه بالمنطقة المعتمدة على الغدة التوتية. أما المنطقة غير المعتمدة على الغدة التوتية فتحتوي على تركيز عال من خلايا "ت" الليمفاوية.



الشكل رقم(٤ , ٢). أعضاء الجهاز المناعي: يوضح الشكل الأعضاء الرئيسية في أعضاء الجهاز المناعي. (أ) الغدة التوتية. تحتوي على خلايا من النخاع العظمي يتم تعليمها في خلال ٣-٥ أيام لتفرق بين «الذات» و»غير الذات» (ب) الطحال يحتوي اللب الأبيض من الطحال على الخلايا الليمفاوية. (ج) المعاقد الليمفاوية تحتوي المعاقد الليمفاوية على كريات دم ببيضاء وتقوم بتصفية الدورة الدموية والسائل الليمفاوي من الشوائب. وتحتوي المعاقد الليمفاوية على مناطق غنية بخلايا «ت» أو خلايا «ب» وترتبط عن طريق السائل الليمفاوي عبر قناة الصدر بالدورة الدموية.

العقد الليمفاوية

تمثل الأعضاء الليمفاوية الثانوية أو الطرفية وشكلها صغير ومستدير أو بيضاوي وتتواجد على كل أجزاء الدورة الليمفاوية بصورة متكررة.(الشكل

رقم٤ج , ٢) ووظيفية العقد الليمفاوية هي تنقية السائل الليمفاوي بالإضافة إلى أنها تشكل مناطق حدوث الاستجابات المناعية. تنقسم العقد الليمفاوية إلى قشرة ولب ويتكون إطار العقد الليمفاوية من خلايا بلعمية وخلايا متخصصة تسمى الخلايا المتشجرة. ويتم توزيع الخلايا الليمفاوية في منطقتين من لب العقدة اللب السطحي ويتكون من خلايا ليمفاوية متكدسة تكون وتسمى المنطقة غير المعتمدة على الغدة التوتية وتحتوي على خلايا "ت" بشكل أساسي. عند حدوث استجابة مناعية تتكون في وسط هذه المناطق خلايا منقسمة كبيرة وتسمى في هذه الحالة مركز النمو (germinal)، أما منطقة اللب الداخلي فهي غنية بخلايا "ت".



فائدة سريرية

تضخم العقد الليمفاوية: من الأسباب الرئيسية لتضخم العقد الليمفاوية الالتهابات الميكروبية والسرطان. ويحدث التضخم نتيجة انقسام الخلايا داخل العقدة الليمفاوية.

تجمعات ليمفاوية أخرى

تتواجد الخلايا الليمفاوية والخلايا البدينة والخلايا المتشجرة والخلايا البلعمية الكبيرة في مواقع دخول الميكروبات للجسم، بالإضافة إلى ذلك، فاللوزتان تشكلان حلقة حول مدخل البلعوم والزائدة الدودية تتواجد في المنطقة التي تربط الأمعاء الدقيقة بالأمعاء الغليظة وتتواجد باقة "بايرز" في الأمعاء الدقيقة. وتوجد تجمعات ليمفاوية أخرى على جدار الأمعاء الدقيقة. وتتجمع أيضاً خلايا الدم البيضاء بصورة مؤقتة في مناطق الالتهابات الميكروبية كجزء من الالتهابات التي تحدث في المنطقة (الفصل الثالث).

حركة خلايا الدم البيضاء واحتواء المستضدات

حركة الخلايا الليمفاوية

يتكون الجهاز الليمفاوي من شبكة من الأوعية الليمفاوية والعقد الليمفاوية والتي تحتوي على السائل الليمفاوي وهي تشبه إلى حد كبير الدورة الدموية. ويندفع السائل الليمفاوي عبر قنوات إلى داخل العقد الليمفاوية ويخرج من قنوات أخرى ويصب السائل اللمفاوي في دورته في أوعية ليمفاوية كبيره مثل القناة الصدرية والقناة اللمفاوية اليمنى وهذه بدورها تصب في الدورة الدموية الشريانية. وتعتبر العقد اللمفاوية المكان الرئيسي الذي تعبر فيه الخلايا اللمفاوية إلى الدورة اللمفاوية. وتتواجد خلايا "ت" في الجزء الداخلي من اللب ويساعد تركيب الأوعية الوريدية والشريانية في عبور الخلايا اللمفاوية من الدورة الدموية إلى العقد اللمفاوية.

وتمكث الخلية اللمفاوية حوالي يوم داخل لب العقد اللمفاوية قبل خروجها إلى السائل اللمفاوي وحوالي ٩٥٪ من الخلايا اللمفاوية المتواجدة في العقد اللمفاوية يكون مصدرها الدورة الدموية.

حركة الخلايا المتشجرة

تعمل الخلايا المتشجرة غير الناضجة كحرس للجهاز المناعي وتحمل على سطحها مستقبلات.(الفصل الأول) وتتمركز الخلايا المتشجرة غير المكتملة النمو تحت، وتقوم برصد المستضدات في محيطها وتسمى هذه خلايا "لانقرهانز" وبالمقارنة مع الخلايا الأخرى المقدمة للمستضدات فالخلايا المتشجرة تحمل على سطحها نسبة ضئيلة من جزئيات (م. ت. ن II) واتحاد هذه الخلايا مع المستضدات يكون بمثابة الحافز لإكمال نضوجها وبالتالي تقل فعاليتها البلعمية وتزداد نسبة جزئيات (م. ت. ن II) على سطحها عند اتحادها مع المستضدات تهاجر هذه الخلايا عبر الأنسجة المحيطة أو الدورة اللمفاوية إلى أقرب العقد اللمفاوية في مسارها ومن ثم تقدم المستضدات لخلايا "ت".

احتواء المستضدات

يتم احتواء المستضدات داخل العقد اللمفاوية بواسطة الخلايا المهاجرة لهذه العقد. وتمثل هذه المرحلة خطوة هامة نحو إحداث استجابة مناعية حيث يتم هضم معظم المستضدات بواسطة أنزيمات داخل الخلايا المتشجرة أو الخلايا البلعمية الكبيرة (خ. ب. ك) ولكن بعض الجزئيات لا يتم هضمها تماماً وهذه تتفاعل مع الخلايا اللمفاوية.

عند احتواء الخلايا المتشجرة للمستضد داخل العقد اللمفاوية تبدأ المراحل الأولى لإحداث استجابة مناعية وذلك بتعرف بعض الخلايا اللمفاوية على المستضد. في خلال ٤٢ ساعة يقل عدد الخلايا اللمفاوية التي تغادر العقد اللمفاوية وفي خلال يومين إلى خمسة أيام يزداد عدد الخلايا اللمفاوية التي تخرج من العقدة اللمفاوية وفي نفس الوقت تدخل إلى العقدة اللمفاوية خلال لمفاوية أخرى.

الخلايا التي تتفاعل مع المستضد تبقى داخل العقد اللمفاوية وتبدأ في الانقسام مما يؤدي إلى زيادة حجم العقدة اللمفاوية. وهذه من العلامات التي يبحث عنها الطبيب عند فحصه للمريض. يزداد تكاثر وانقسام الخلايا اللمفاوية من لب العقدة اللمفاوية وتتكون مراكز تسمى مراكز النمو وتكون هذه المراكز غنية بالخلايا البلازمية. في خلال (خمسة أيام) أخرى (٨ -١١ يوم في المتوسط) تبدأ الخلايا المتفاعلة مع المستضد بالهجرة خارج العقد اللمفاوية وتنتشر في الأنسجة حول الجسم.

ملخص

• توجد خمسة أنواع مختلفة من كريات الدم البيضاء في الدورة الدموية ويمكن تقسيمها إلى محببة (تحتوي على حبيبات في السايتوبلازم-الخلايا متعددة النواة، الخلايا القاعدية والخلايا الحمضية) وغير محببة (الخلايا اللمفاوية والخلايا وحيدة النواة).

• الجزيئات التي على سطح الخلايا والتي يمكن عن طريقها التمييز بين الخلايا المختلفة تضم القلوبينات المناعية، جزيئات باقات التمييز، المستقبلات وجزيئات مركب التوافق النسيجي. (م. ت. ن).

• القلوبينات المناعية لها تركيب أساسي مزدوج يحتوي على سلسلتين متشابهتين خفيفتين وسلسلتين متشابهتين ثقيلتين وترتبط بروابط من ثنائي السلفايد.

• تحتوي الخلايا البيضاء على عدد كبير من البروتينات على سطحها وهى تحدد مراحل تطورها ووظائفها وتعرف هذه بباقات التمييز "ب ت".

• كل الخلايا التي تحتوي على نواة في جسم الإنسان يظهر على سطحها مركب التوافق النسيجي I (م. ت. نI) وهو يدل على الذات.

• الخلايا المتشجرة والخلايا وحيدة النواة وبعض الخلايا اللمفاوية فقط يظهر على سطحها مركب التوافق النسيجي II (م. ت. ن II).

• تنظم خلايا "ت" الاستجابات المناعية وتحتوي على سطحها مستقبلات محددة للمستضدات. خلايا «ت» مكتملة النمو تظهر على سطحها باقات التمييز ٤ أو (ب. ت٨) بينما نجد أن الخلايا غير المكتملة النمو تظهر على سطحها ب. ت٤ و ب. ت٨ في نفس الوقت.

• خلايا "ب" مسئولة عن إنتاج القلوبينات المناعية ومن العلامات المميزة على سطح خلايا "ب" هو وجود قلوبينات مناعية سطحية. مستقبلات للأجسام المضادة ومستقبلات سطحية أخرى الإضافة إلى جزيئات م. ت. ن II.

• الخلايا الطبيعية القاتلة هي خلايا كبيرة تحتوي على حبيبات وهي خلايا لمفاوية ولكنها لا تحمل مميزات "ت" أو "ب" ومهمة في المناعة ضد الالتهابات الفيروسية والسرطان.

• تحطيم الخلايا المتواسط بالأجسام المضادة عبارة عن طريقة تحطم بها الخلايا المناعية الخلايا الغريبة على الجسم والتي تحمل على سطحها أجسام مضادة.

• الخلايا البلعمية (الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا وحيدة النواة، تبتلع بقايا الخلايا المتحطمة والخلايا الغريبة وتحللها بواسطة ما تحتويه من إنزيمات.

• الخلايا المحببة تتكون من الخلايا المتعادلة، الخلايا القاعدية، والخلايا الحمضية.

تحتوي الخلايا المتعادلة (أو الخلايا متعددة النواة) على حبيبات في السايتوبلازم ونواة متعددة ومقسمة.

• الخلايا الحمضية بها حبيبات تستجيب لصبغة الأيوسين الحمضية وتحتوي الخلايا القاعدية على حبيبات قاعدية التفاعل في السايتوبلازم.

• الأنسجة اللمفاوية تنقسم إلى أعضاء (الغدة التوتية، الطحال والعقد اللمفاوية) وإلى تجمعات لمفاوية (بايرز باتش والخلايا اللمفاوية في جدار الأمعاء).

الغدة التوتية أول عضو لمفاوي يظهر من مراحل النمو الأولى.

• الطحال هو أكبر الأعضاء اللمفاوية في الجسم ويقوم بوظيفة تنقية الدم من الشوائب وتركيز المستضدات والميكروبات. وينقسم الطحال لفص أبيض غني باللمفاويات وفص أحمر غني بكريات الدم الحمراء.

• العقد اللمفاوية وهي تمثل الأعضاء اللمفاوية الثانوية أو الطرفية وتعمل كمصفاة للسائل اللمفاوي بالإضافة إلى وظيفتها كمناطق للاستجابات المناعية.

• الخلايا المتشجرة غير مكتملة النمو توجد تحت وتقوم برصد المستضدات في محيطها وتقوم بابتلاع الميكروبات عن طريق البلعمة أو رشف السوائل الغريبة.

مراجع مقترحة

Crivellato E, Vacca A, Ribatti D. Setting the stage: An anatomist>s view of the immune system. Trends Immunol 2004;25:210.

Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Blok. In Histology, a text and atlas, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Lymphatic system. In Histology, a text and atlas, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Wiliams & Wilkins, 2003.

Thery C, Amigorena S. The cell biology of antigen presentation in dendritic cells. Curr Opin Immunol 2001;1313:45.

أسئلة مراجعة

توجيهات

تتكون هذه الأسئلة من معلومات في صيغة أسئلة تتبعها إجابات أو تكملة المعلومات. عليك باختيار واحدة أو تكملة المعلومة من الإجابات المختلفة:

١- تشبه الخلايا البدينة:

أ) الخلايا الحمضية.

ب) الخلايا القاعدية .

ج) الخلايا المحايدة.

د) الخلايا الليمفاوية.

٢-أكبر عضو في الجهاز الليمفاوي هو:

أ) الغدة التوتية.

ب) الطحال.

ج) العقد الليمفاوية.

د) "باقات باير"

٣- الخلايا الأساسية التي تؤدي إلى إنتاج القلوبينات المناعية هي:

أ) خلايا "ت".

ب) خلايا "ت".

ج) خلايا البلازما.

د) الخلايا البدينة.

٤- تتعرف الخلايا الطبيعية القاتلة على الخلايا المستهدفة بواسطة:

أ) وجود جزيئات م. ت. نI.

ب) وجود مستضدات.

ج) وجود ب. ت٤ أو ب. ت٨.

د) إفراز مادة الهستامين.

٥- يمكن تمييز خلايا "ت" وخلايا "ب" عن طريق:

أ) الحجم، فخلايا "ب" أكبر حجماً.

ب) بالنواة، فخلايا "ت" تحتوي على نواة متعددة الفصوص.

ج) بوجود أو عدم وجود جزيئات على السطح مثل القلوبينات المناعية أو ب. ت٣.

د) بوجود حبيبات في السايتوبلازم-خلايا "ب" تحتوي على حبيبات.

٦- تحطيم الخلايا المتواسط بالأجسام المضادة يؤدي إلى تحطيم الميكروبات التي تحيطها الأجسام المضادة وهذه الوظيفة تقوم بها:

أ) خلايا "ت".

ب) الخلايا الطبيعية القاتلة.

ج) الخلايا المحايدة.

د) الخلايا البدينة.

٧- وندى بنت تبلغ من العمر ٢١ عاماً بدأت تشكو من أعراض عطش وإفراز من الأنف وحكة بالعيون عند اقترابها من القطط وهذه الأعراض عبارة عن حساسية بالأنف. أي من هذه المعلومات التالية صحيحة:

أ) اتحاد القلوبين المناعي الأرجي بالمستضد (دندر القطط) ينشط الخلايا المحايدة.

ب) اتحاد القلوبين المناعي الأرجي بالمستضد (دندر القطط) ينشط الخلايا البدينة.

ج) اتحاد القلوبين المناعي ج بالمستضد (دندر القطط) ينشط الخلايا المحايدة.

د) اتحاد القلوبين المناعي ج بالمستضد (دندر القطط) ينشط الخلايا البدينة.

الفصل الثالث

الاستجابة المناعية الطبيعية

• الخلايا البلعمية النشطة • الخلايا الطبيعية القاتلة • إنتاج النوع الأول من الإنترفيرون بالخلايا المصابة • مسار الليكتين المرتبط بالمنان • المسار التحللي النهائي • المسار البديل • مستقبلات المتممة على سطح الخلايا • منظمات جهاز المتممة.

مقدمـــة

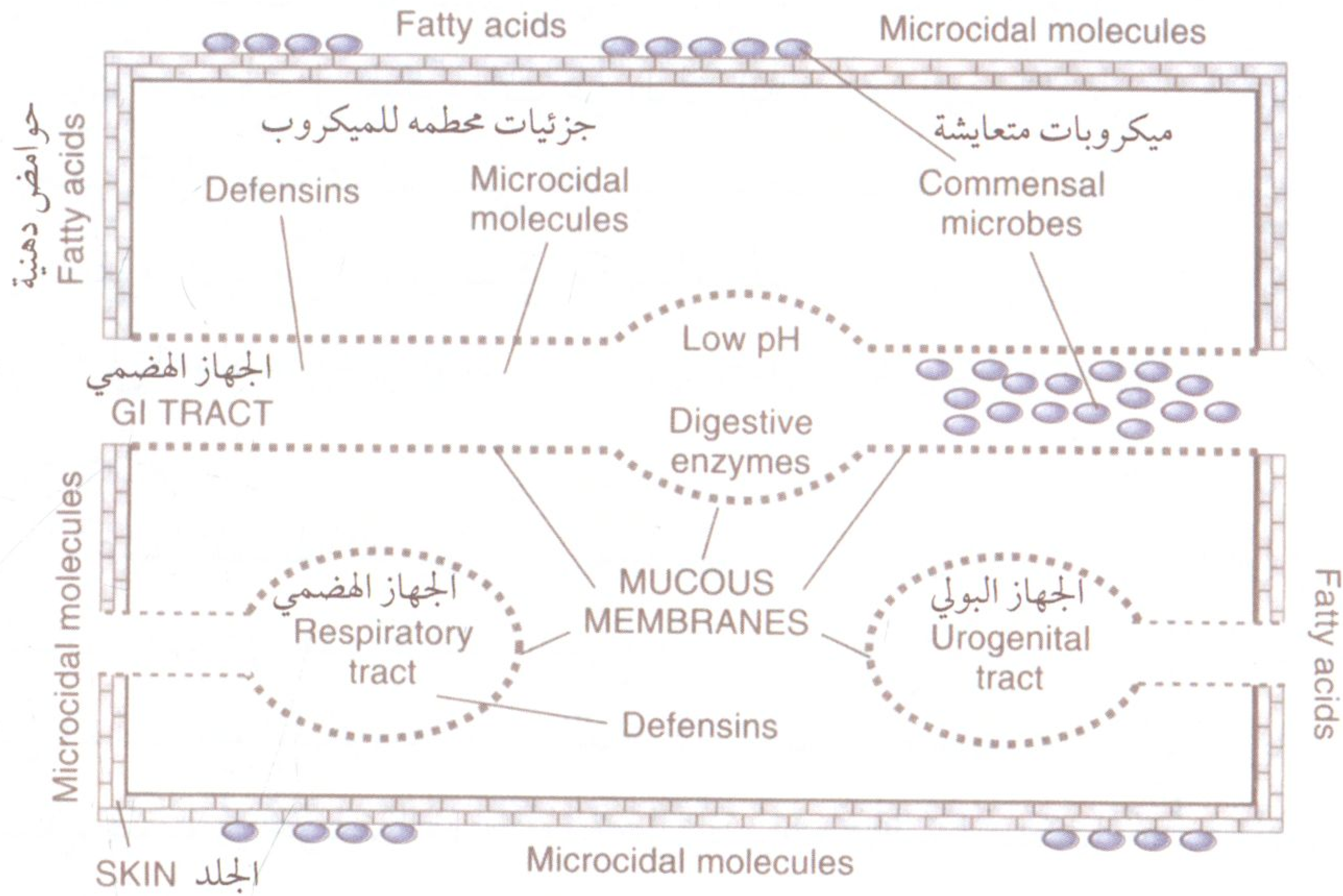
يعيش الإنسان في عالم ملىء بالميكروبات، فالبكتيريا، والفيروسات والفطريات والأوالى تعيش بالقرب من جلد الإنسان والأغشية المخاطية بدرجات متفاوتة. في أغلب الأحيان، هذه الميكروبات غير ضارة وفي بعض الحالات توفر علاقة متوازية ذات فوائد متبادلة مع الإنسان. ولكن إذا تخطت الميكروبات أو الأغشية المخاطية ووجدت طريقها إلى داخل الجسم فإنها تؤدي إلى حالة مرضية_عدوى ممرضة. معظم الميكروبات تتكاثر بسرعة بدرجة تتفوق بها على الجسم أثناء تطويره لاستجابة مناعية مكتسبة ومحددة ضد مستضدات الميكروب. ولكن بفضل الله لدى الإنسان حاجز مناعي طبيعي يسمى جهاز المناعة الطبيعية وهذا يتفاعل بسرعة ضد الميكروبات الممرضة ويوفر حماية ريثما يبدأ عمل الخلايا الليمفاوية الموجهة ضد مستضدات الميكروب.

من ضمن القوات الدفاعية في جسم الإنسان فإن عوامل المناعة الطبيعية هي التي تتحرك بسرعة لمقابلة العدو على الأبواب. يستخدم هذا النظام عدد محدود من المستقبلات تنتجها الجينات ويمكنها التعرف على جزيئات محفوظة (جزيئات محددة و متواجدة في عدد كبير من الأصناف الحيوية) تنتجها الميكروبات ولكن لا تنتجها خلايا الإنسان، فمستقبلات النمط المتكرر (Pattern recognition receptors – PRRs) في خلايا الإنسان وبعض الجزيئات الذائبة يمكنها التعرف على الأنماط الجزيئية الموجودة في الميكروبات (Pathogen – associated molecular patterns – PAMPs) وذلك يؤدي لتبعات هامة. أول هذه التبعات هو تنشيط الخلايا البلعمية وجزيئات ذائبة تؤدي إلى حدوث التهاب، والذي بدوره يحصر ويحطم الميكروبات الممرضة. ثانيا هو الإسهام في إحداث إستجابة مناعية مكتسبة. الاستجابات المناعية الطبيعية (تسمى في بعض الأحيان غير المحددة) تحدث دون الحاجة لتداخل خلايا ليمفاوية موجهة ضد المستضد. وتختلف الاستجابات المناعية الطبيعية عن الاستجابات المناعية المكتسبة التي تعتمد على الخلايا الليمفاوية في عدة أوجه. في الأشخاص العاديين، تتفاعل خلايا وجزيئات المناعة الطبيعية بسرعة عند رصدها لميكروبات. بالإضافة إلى ذلك فالاستجابة المناعية الطبيعية تعتبر خطوة هامة نحو إحداث استجابة مناعية مكتسبة. وبذلك فالاستجابة المناعية الطبيعية تحدث مباشرة (خلال دقائق أو ساعات) من حدوث العدوى الميكروبية بينما تحتاج الاستجابات المناعية المكتسبة لعدة أيام أو أسابيع لتبدأ نشاطها.

تظهر مستقبلات النمط المتكرر على أكثر من نوع من الخلايا، وعلى النقيض من ذلك فإن مستقبلات المستضدات المحددة في جهاز المناعة المكتسبة، والذي يتكون نتيجة إعادة ترتيب الحمض النووي، يؤدي لظهور مستقبلات فريدة في كل واحدة من خلايا "ت" أو "ب" (والخلايا التي تنتجها بالانقسام). وعلى عكس المناعة المكتسبة فالاستجابات المناعية الطبيعية لا تزيد قوتها الدفاعية نتيجة تعرض متكرر للميكروب. كما أنها لا تحمل ذاكرة للاستجابات السابقة، فالاستجابات المناعية الناتجة عن ذاكرة من الخصائص الفريدة والقاصرة على خلايا "ت" و "ب" في المناعة المكتسبة.

الحواجز الفيزيائية والكيميائية والميكانيكية في جهاز المناعة الطبيعية

الآليات الدفاعية الأولية غير المحددة والتي تحمي الجسم من البيئة المحيطة هي الحواجز المناعية. (الشكل رقم ١ ,٣). وتضم هذه الحواجز الأغشية المخاطية في الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي والجهاز البولي والتناسلي وأغشية سطحية أخرى مثل أغشية العيون. ويشكل والأغشية المخاطية مساحة واسعة قابلة للغزو الميكروبي ولكنها تحتوي أيضاً على عدة طرق دفاعية للتقليل من دخول الميكروبات الممرضة إلى داخل الجسم أو منعها. ويمكن تشبيه هذه الوسائل الدفاعية بالخنادق أو الحواجز أو حقول الألغام بالنسبة للجهاز المناعي.



الشكل رقم(١ ,٣). مكونات الجهاز المناعي الطبيعي من الموانع الميكانيكية والكيميائية والحيوية. تحتوي الحواجز الميكانيكية على الخارجي والأغشية المخاطية. الحواجز الكيميائية تتكون من جزيئات محطمة للميكروبات وحوامض دهنية. الميكروبات في الجهاز الهضمي وعلى سطحه تعمل كحواجز حيوية ضد الميكروبات الممرضة فتمنع تكاثرها.

الخارجي في الإنسان لا يسمح بدخول الماء وبذلك يتيح لجسم الإنسان، والذي يحتوي على عدة سوائل من البقاء في الهواء الجاف دون أن يحدث فقداناً للسوائل وأن ينغمس في ماء مالح دون أن يحدث انكماش. يوفر الخارجي أيضاً حاجزاً شديد المقاومة للميكروبات الغازية. الطبقة الخارجية منه تطرح بصورة مستمرة خلايا ميتة وتتخلص بذلك من الميكروبات الملتصقة بها. خلايا الكيراتين (خلايا) تشكل حاجزاً لا يسمح بدخول الماء وتمنع بفعالية دخول الميكروبات إلا في حالة وجود تلف يؤدي لتعرض الأنسجة والخلايا للخارج. وتفرز الغدد الدهنية تحت مادة دهنية أخرى وهذه توفر وسطاً حمضيًّا مما يكسبها خاصية قتل الميكروبات. بالإضافة إلى ذلك، تحتوي إفرازات على عدة جزيئات قاتلة للميكروبات مثل مادة بيتا الدفاعية(β-defensins) وهي بروتينات صغيرة تقتل الميكروبات عن طريق إتلاف غشائها الخارجي. وهذه الجزيئات لها فعالية قاتلة قوية مما يستدعي العاملين بالمختبرات لارتداء قفازات لتمنع تأثيرها على ما يقومون به من اختبارات في الكيمياء الحيوية أو البيولوجيا الجزيئية. أخيرا، فإنه يحتوي على أعداد هائلة من الميكروبات غير الضارة والتي تمنع توالد وتكاثر الميكروبات الممرضة.

الأغشية المخاطية تحتوي على أغشية ظهارية رطبة وتشكل حاجزاً هامًّا في جسم الإنسان. يجب على هذه الأغشية السماح بخروج الإفرازات وامتصاص الجزيئات وفي نفس الوقت منع الميكروبات من الدخول. الجهاز الهضمي يقاوم الميكروبات بعدة وسائل، فيحتوي تجويف الفم والمعدة على أنزيمات هاضمة يمكنها تحطيم الميكروبات الممرضة بالإضافة إلى وجود وسط حمضي في المعدة. بعض الخلايا الظهارية في الأمعاء تفرز جزيئات قاتلة للميكروبات مثل مادة ألفا الدفاعية والكربتدين (α- defensins, cryptidins) ومثل الخارجي، يحتوي الجهاز الهضمي على أعداد هائلة من البكتيريا غير الضارة. تساعد هذه الميكروبات في عملية الهضم وفي نفس والوقت تمنع تكاثر الميكروبات الممرضة.

تحمي الإفرازات المخاطية في الأنف والشعب الهوائية الجهاز التنفسي وذلك

باحتواء الأشياء التي يتم استنشاقها والميكروبات. وتقوم حركة الأهداب المحيطة بهذه الأغشية الظهارية بدفع الإفرازات إلى الخارج عن طريق العطس والسعال. تفرز بعض الخلايا الظهارية في الجهاز التنفسي جزيئات قاتلة للميكروبات (مادة بيتا الدفاعية) ومواد أخرى تلتصق بالميكروبات فتجعلها أكثر قابلية للبلعمة والتحطيم بواسطة الخلايا البلعمية.

تحمي أغشية العيون والجهاز البولي والتناسلي حواجز ميكانيكية وكيميائية. تحتوي الإفرازات التي تنتجها غدد الدموع على مادة اللايسوزايم القاتلة للميكروبات بالإضافة إلى عملية غسل مستديم للعيون. تمنع عملية التبول حركة الميكروبات من الخارج عبر الجهاز البولي إلى المثانة والكلى. ويمنع الوسط الحمضي في ممر المهبل تكاثر الميكروبات.

تشارك الخلايا البلعمية أيضا في المناعة الطبيعية، فتحمي الخلايا البلعمية التي ترصد الميكروبات وتهاجمها عن طريق مباشر أو غير مباشر، والأغشية المخاطية والأنسجة المحيطة بها. تضم هذه الخلايا المتشجرة والخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا البدينة والخلايا البيضاء المحايدة. وتقوم مجموعة متخصصة من الجزيئات تعرف ببروتينات جهاز المتممة بزيادة فعالية هذه الخلايا في تحطيم الميكروبات. بعض مكونات المتممة تتعرف وتلتصق بجزيئات على سطح الميكروبات مما يؤدي لتنشيط متتابع لعدة إنزيمات تؤدي لتحطيم الميكروب. وسنعود لبروتينات المتممة في آخر هذا الفصل.

التعرف الطبيعي عن طريق المستقبلات المرتبطة بالأغشية

تستخدم أعداد كبيرة من الميكروبات والنباتات مستقبلات النمط المتكرر لرصد ومقاومة العوامل المرضة، ومن ضمن هذه المستقبلات مجموعة تسمى مستقبلات "شبه – تول"(Toll-like receptors) ، ومصدر الاسم يعود لبروتين يسمى "تول" (كلمة "تول" بالألماني تعني كبير أو عظيم) وقد تم اكتشافه في حشرة الفواكه التي تسمى "دروسوفيلاميلانوقاستر" وقد تم على الأقل التعرف على عشرة أنواع من هذا المستقبل في الإنسان ويوجد في(الجدول رقم ١ ,٣) توزيع هذه المستقبلات في الخلايا وطريقة ارتباطها. يحتوي هذا المستقبل على جزء يمكنه الارتباط بعدة أنواع من البكتيريا والفيروسات والفطريات، ويعتمد نوع المستقبل على نوع الميكروب الذي يرتبط به.

بعض هذه المستقبلات تتعرف على جزيئات تنتجها خلايا الشخص المصاب نتيجة تلف أو ضغط نفسي يسبب التهابات ميكروبية.

الجدول الرقم (١ ,٣). المستقبلات (م) البشرية الشبيهة بتول (م تول).

	يظهر على	يتعرف ويرتبط	موجود على
- م تول١.	الخلايا وحيدة النواة، الخلايا البلعمية الكبيرة، الخلايا المتشجرة وخلايا "ب".	عدة ببتايدات دهنية ثلاثية الأسايل	بكتيريا.
- م تول٢.	الخلايا وحيدة النواة. الخلايا البلعمية الكبيرة. الخلاي المتشجرة والبدينة.	عدة سكريات دهنية. عدة ببتايدات دهنية. عدة بروتينات دهنية. ببتايد وقلايكان، هـ. إس. بي. ٧، زايموسان،	بكتيريا. بكتيريا. بكتيريا. بكتيريا موجبة الجرام. خلايا بشرية. فطريات.
- م تول٣.	الخلايا المتشجرة وخلايا "ب".	الحمض النووي د. ن. أ في الفيروسات	فيروسات
- م تول٤.	الخلايا وحيدة النواة. الخلايا الكبيرة. الخلايا المتشجرة وجدار الأمعاء. الخلايا البدينة.	دهنيات عديدة السكريات (إل. بي. إس). بروتينات صدمة الحرارة. فايبرينوجين. هيباران سلفيت. حامض هاياليورونيك.	بكتيريا سالبة الجرام. بكتيريا/ خلايا بشرية. خلايا بشرية. خلايا بشرية. خلايا بشرية.

تابع الجدول الرقم (١ ,٣).

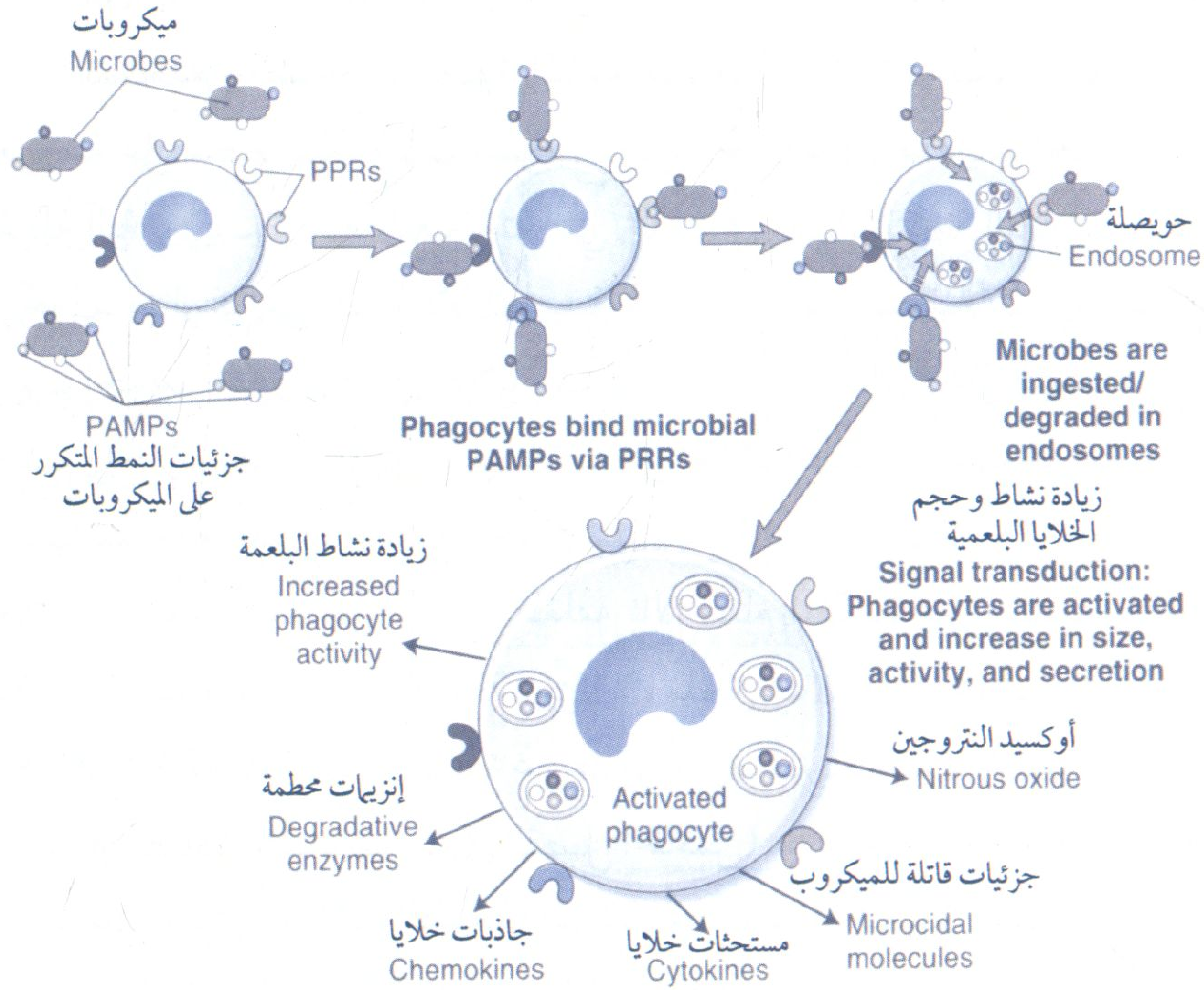
	يظهر على	يتعرف ويرتبط	موجود على
– م تول٥.	الخلايا وحيدة النواة، الخلايا البلعمية الكبيرة، الخلايا المتشجرة وجدار الأمعاء.	فلاجيلين	بكتيريا.
– م تول٦..	الخلايا وحيدة النواة والخلايا البلعمية الكبيرة. الخلايا البدينة. خلايا "ب".	عدة ببتايدات دهنية.	مايكوبلازما
– م تول٧.	الخلايا وحيدة النواة. الخلايا البلعمية الكبيرة. الخلايا المتشجرة. خلايا "ب".	إميدزوكونيولين لوكسيريبين بروبيرمين	مركب مصنع. مركب مصنع. مركب مصنع.
– م تول٨.	الخلايا وحيدة النواة. الخلايا البلعمية الكبيرة. الخلايا المتشجرة. الخلايا البدينة.	غير معروف.	غير معروف.
– م تول٩.	الخلايا وحيدة النواة. الخلايا البلعمية الكبيرة. الخلايا المتشجرة. خلايا "ب".	الحمض النووي في البكتيريا.	بكتيريا
–م تول١٠.	الخلايا وحيدة النواة. الخلايا البلعمية الكبيرة. خلايا "ب".	غير معروف.	غير معروف.

ارتباط مستقبل شبه – تول بالخلايا يؤدي لتفعيل بعض أوجه حدوث الالتهاب. توجد هذه المستقبلات على سطح الخلايا البلعمية مثل الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا المتشجرة التي تبتلع وتحلل الميكروبات وأيضا على الخلايا البدينة والتي تنتج عدة جزيئات ذائبة تساعد في تطور حدوث الالتهاب وكذلك توجد هذه المستقبلات على بعض الخلايا الظهارية. بعضها يوجد على سطح خلايا "ب" والتي يمكنها الارتباط وابتلاع الميكروبات وبقايا الخلايا التالفة قبل انخراطها في استجابة مناعية مكتسبة وإنتاج قلوبينات مناعية. يؤدي ارتباط مستقبلات شبه – تول إلى تنشيط عدة مسارات داخل سايتوبلازم الخلايا وإعطاء إشارات تؤدي إلى تغيير في نواة الخلية ووظيفتها ومن ثم تنشيطها.

الخلايا البلعمية النشطة: الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا المتشجرة:

تمتاز الخلايا البلعمية الكبيرة النشطة والخلايا المتشجرة النشطة بزيادة حجمها وزيادة سرعة إنتاجها لإنزيمات محللة وجزيئات محطمة للخلايا. تتفعل أيضا سرعة رصدها وتحطيمها للميكروبات (الشكل رقم ٢ , ٣) بالإضافة إلى ذلك تبدأ هذه الخلايا في إفراز مجموعة من الجزيئات الذائبة تسمى مستحثات وجاذبات والتي بدورها تجذب وتنشط خلايا أخرى تساهم في الاستجابات المناعية الطبيعية. (الجدول رقم ٢ , ٣).

بعض المستحثات مثل مستحث الخلايا ١ و ٦ (م.خ١، م.خ٦) تحفز الكبد لإنتاج بروتينات دفاعية وتؤدي لتغييرات في أيض الخلايا وارتفاع في درجة حرارة الجسم. البعض الآخر مثل عامل نخر الأورام – ألفا ومستحث الخلايا ١ (م.خ١) يؤثر على الخلايا الظهارية في جدران الأوعية الدموية فتزيد من نفاذيتها وبذلك تسمح للخلايا والجزيئات الذائبة بالتحرك من الدم إلى الأنسجة المحيطة. بعض المستحثات الأخرى مثل (م.خ٨) و (م.خ١٢) تجذب وتنشط الخلايا البيضاء المحايدة والخلايا الطبيعية القاتلة.



الشكل رقم(٢ , ٣). تنشيط الخلايا البلعمية عبر ارتباطها بجزيئات النمط المتكرر. ارتباط مستقبلات النمط المتكرر بين الخلايا والميكروبات يحفز الخلايا البلعمية فيزيد حجمها ونشاطها وتفرز مواد حالة للميكروبات بالإضافة إلى إفراز مستحثات خلايا وجاذبات خلايا لتنشيط مكونات أخرى من الجهاز المناعي.

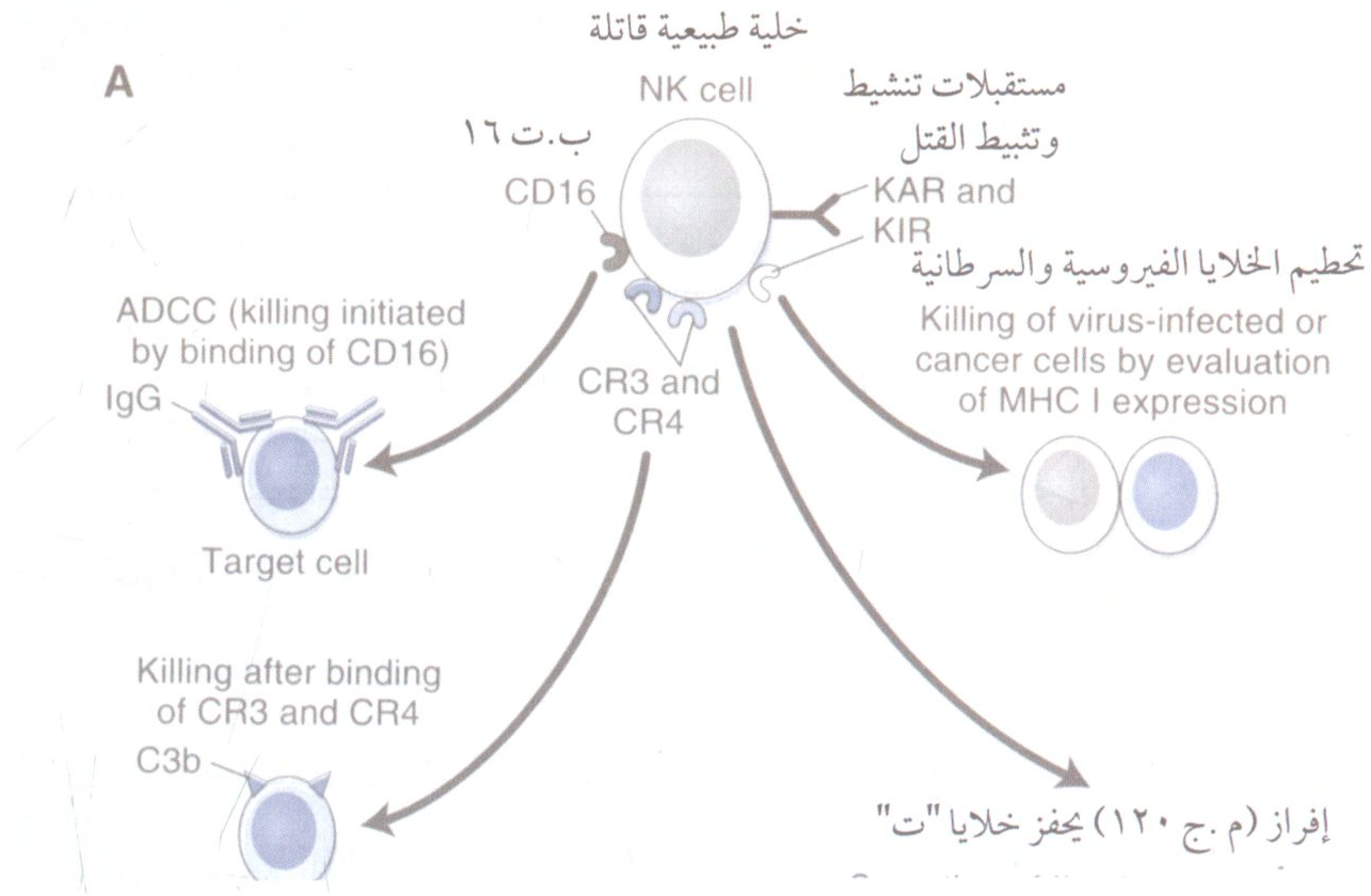
بالإضافة إلى مستقبلات شبه – تول، معظم الخلايا البلعمية تحمل مستقبلات تتعرف على جزيئات على سطح الميكروبات، هذه الجزيئات تعمل على تهيئة الميكروبات كأهداف لعوامل التحطيم. تساعد هذه الجزيئات في تصعيد عملية بلعمة، وتحطيم الميكروبات وتسمى العملية في مجملها تحفيز البلعمة (opsonization) فوجود محفز للبلعمة على سطح ميكروب يجعله أكثر جاذبية للخلايا البلعمية ومن ثم يساعد في تسهيل عملية ابتلاع الميكروب وزيادة نشاط الخلايا البلعمية.

الخلايا الطبيعية القاتلة: خلايا (ط.ق):

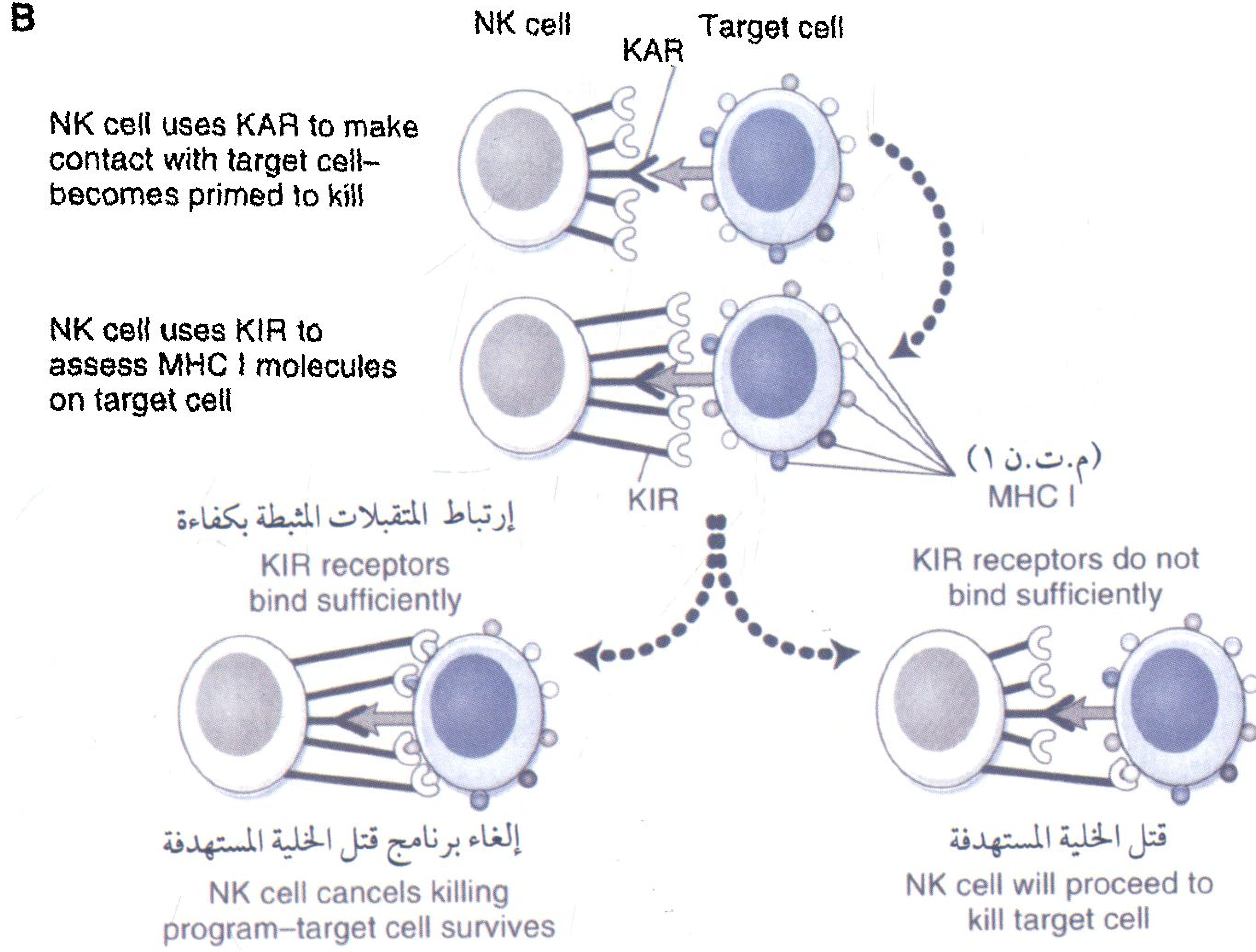
تستخدم معظم خلايا جهاز المناعة الطبيعية مستقبلات تتعرف على جزيئات مغروسة على سطح الميكروبات المرضة. من ناحية أخرى تستخدم الخلايا الطبيعية القاتلة آلية تعريف ترصد التغييرات التي تحدث في الخلايا نتيجة التهابات ميكروبية أو تحول. وبالرغم من أن الخلايا الطبيعية القاتلة لا تحمل مستقبلات ناتجة عن إعادة ترتيب الحمض النووي كما في خلايا "ت" و "ب" ولكنها قادرة على التمييز بين خلايا الجسم والخلايا الغريبة. طبيعة المستقبلات على الخلايا الطبيعية القاتلة غير معروفة تماما ولكنها تستخدم عدة طرق لمعرفة الخلايا المستهدفة (الشكل رقم ٣أ , ٣). أولاً: تتعرف الخلايا الطبيعة القاتلة على الخلايا المغلفة بالأجسام المضادة عبر مستقبل ذي قابلية التصاق متدنية (Low-affinity) (باقة تمييز ١٦، ملحق ب). تحلل الخلايا الطبيعية القاتلة الأهداف المغلفة بالأجسام المضادة عن طريق ما يعرف بالتحطيم الخلوي المعتمد على الأجسام المضادة. (سيتم شرحه في الفصل الخامس).

ثانياً: تحتوي الخلايا الطبيعية القاتلة على النوع الثالث والرابع لمستقبلات بروتينات المتممة (م.م.٣ و م.م٤) والتي تتعرف وترتبط ببروتين المتممة الثالث (م٣ب) المرتبط بالأغشية (انظر "المتممة" لاحقا). ثالثاً: بعض مستقبلات الخلايا الطبيعية القاتلة تتعرف على بروتينات ناتجة من "الضغط الجسدي" [مثل بروتينات صدمة الحرارة (Heat shock proteins) ، والجزيئات اللاصقة وخلافه]. وهذه البروتينات موجودة في الخلايا السليمة ولكنها تزداد في حالة تعرض الخلايا لعوامل ممرضة. الطريقة الرابعة التي تميز بها الخلايا الطبيعية القاتلة بين الخلايا السليمة والخلايا المصابة هي رصد كمية جزيئات مركب التوافق النسيجي I (م.ت.نI) (الشكل رقم ٣ب , ٣). تحاول بعض الميكروبات المرضة لكي تغزو أنسجة الجسم تقليل تركيز جزيئات (م.ت.نI) لكي تغزو أنسجة الجسم. تحمل الخلايا الطبيعة القاتلة مستقبلاً لتنشيط قوتها القاتلة (Killer activation receptor) يسمى (NKG20) في الإنسان. ويتعرف هذا المستقبل ويرتبط بجزيئات محددة تسمى (MICAs, MICBs) في الإنسان وتظهر هذه الجزيئات على سطح الخلايا المصابة بالتهابات ميكروبية أو التي حدثت بها تغيرات سرطانية. يؤدي ارتباط المستقبل بهذه الجزيئات إلى إرسال إشارة

للخلايا الطبيعية القاتلة بالخلايا المصابة، تستخدم مجموعة أخرى من المستقبلات تثبط فعاليتها في إصابة الخلايا المستهدفة وتسمى هذه المجموعة (Killer inhibitory receptor s, KIRs) وهذه تقوم بفحص سطح الخلية المصابة لتحديد مستوى ظهور جزيئات مركب التوافق النسيجي I (م.ت.نI)، إذا ارتبطت هذه المستقبلات بعدد كافٍ من (م.ت.نI) فتقوم بإرسال إشارة تمنع قتل الخلية. تزداد فعالية الخلايا الطبيعية القاتلة في تسميم الخلايا في وجود مادة الإنترفيرون من النوع الأول، (إنترفيرون ألفا وإنترفيرون بيتا) وهذه يتم إنتاجها بواسطة الخلايا المصابة بالتهابات فيروسية وتزداد فعالية التسميم أيضاً في وجود مستحث الخلايا ١٢ (م.خ١٢) والذي تنتجه الخلايا البلعمية عند تنشيطها بواسطة الميكروبات الممرضة (الجدول رقم ٢ , ٣).



الشكل رقم(٣أ , ٣). الخلايا الطبيعية القاتلة. تستخدم الخلايا الطبيعية القاتلة عدة مستقبلات للتعرف على الخلايا المستهدفة للقتل، تضم هذه مستقبلات أجساماً مضادة ومتممة ومستقبلات للتعرف على جزيئات (م. ت. ن١). أيضاً تحفز خلايا «ت». تنشيط مستقبلات القتل يؤدي لتحطيم الخلايا المستهدفة وتنشيط مستقبلات التثبيط عبر جزيئات (م. ت. ن١) يؤدي إلى إلغاء برنامج القتل من حالة ارتباطها بكفاءة ويؤدي إلى تحطيم الخلايا من حالة عدم ارتباطها بدرجة كافية.



الشكل رقم(٣ب,٣).

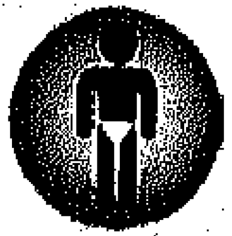
إنتاج الإنترفيرون (١) بواسطة الخلايا المصابة

بعض الخلايا المصابة بالفيروسات ترصد وجود الحمض النووي للفيروس فتتفاعل بإنتاج كميات متزايدة من الإنترفيرون (١)، (إنترفيرون ألفا وإنترفيرون بيتا). تحفز مادة الإنترفيرون أيضا الخلية المصابة لإنتاج بروتينات تمنع تكاثر الفيروس. بالإضافة إلى ذلك يرتبط إنترفيرون ألفا وإنترفيرون بيتا بمستقبلات على سطح الخلايا المجاورة السليمة. يحفز ذلك الارتباط الخلايا السليمة لإنتاج بروتينات تقاوم الإصابة بنفس الفيروس ويكون ذلك بمثابة إشارة لوجود فيروسات في الخلايا المحيطة. يزيد أيضا إنترفيرون ألفا وإنترفيرون بيتا من فعالية الخلايا الطبيعية القاتلة في تحطيم وتحلل الخلايا المصابة.

الجدول رقم (٢ , ٣). مستحثات الخلايا والمحركات الكيميائية التي تنتجها الخلايا البلعمية المنشطة في الاستجابة المناعية الطبيعية.

- مستحث الخلايا. - المحرك الكيميائي.	يعمل على	يسبب
- مستحث الخلايا-١ (م. خ-١)	الجدار الداخلي للأوعية الدموية.	زيادة النفاذية في الأوعية. وينبه إنتاج (م. خ-٦)
- مستحث الخلايا-٦ (م. خ-٦)	الكبد.	إنتاج بروتينات المرحلة الحادة. (البروتين المتفاعل-سي). يرفع درجة حرارة الجسم.
- مستحث الخلايا-٨ (م. خ-٨)	الجدار الداخلي للأوعية الدموية.	ينشط الجدار الداخلي للأوعية الدموية. جذب وتنشيط الخلايا البيضاء المحايدة.
- مستحث الخلايا-١٢ (م. خ-١٢)	الخلايا الطبيعية القاتلة.	ينشط الخلايا الطبيعية القاتلة يؤثر على تطور الخلايا الليمفاوية.
- عامل نخر السرطان- ألفا	الجدار الداخلي للأوعية الدموية.	زيادة النفاذية في الأوعية الدموية. وتنشيط جدار الأوعية الدموية.

تطبيق سريري



التهاب القولون الغشائي الكاذب (Pseudo membranous colitis)

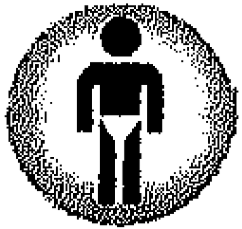
التهاب القولون الغشائي الكاذب يسببه ميكروب المطثية العسيرة (clostridium difficile) وهي بكتيريا تتوالد في الجهاز الهضمي. الأعراض لدى هؤلاء المرضى تشمل الإسهال وآلام البطن وارتفاع الحرارة. يحدث المرض أثناء أو بعد الانتهاء من تناول مضادات حيوية. الأسباب وراء هذا المرض متعددة. من هذه الأسباب أن المضاد الحيوي يقضي على البكتيريا الطبيعية في الجهاز الهضمي مما يسمح لميكروب المطثية العسيرة بالنمو وإنتاج سموم تؤدي لتلف الجهاز الهضمي.



(تطبيق سريري).

التليف الكيسي (Cystic fibrosis)

التليف الكيسي مرض ناتج من اعتلال جيني يؤدي لاعتراض نفاذية ملح الكلورايد. يؤدي ذلك إلى زيادة سماكة ولزوجية الإفرازات في الجهاز التنفسي. هذه الإفرازات تغلق الشعب الهوائية فتحجز ميكروبات بداخلها. تفرز البكتيريا وكريات الدم البيضاء إنزيماً محللاً للبروتين (Protease) وهذا يسبب تلف الأنسجة. المرضى الذين يعانون من هذا التليف يصابون بالتهابات في الشعب الهوائية والتهابات في الحويصلات الهوائية واتساع في الشعب الهوائية وعدوى متكررة بميكربات مثل الزائفة الزنجارية (Pseudomonas aerugenosa) .



(حالة مرضية ١ , ٣).

أصيب روبرت .م. بفيروس الإنفلونزا قبل يومين وقد بدأ جهاز المناعة الطبيعية لديه بالعمل لتوفير حماية ريثما يتم تنشيط استجابة مناعية مكتسبة توفر له الحماية الكافية. بعض الخلايا المصابة بدأت بإفراز مادة إنترفيرون ألفا وإنترفيرون بيتا.

ماهو أثر هذه الجزيئات على الخلايا السليمة المجاورة؟

الإنترفيرون ألفا والإنترفيرون بيتا يحفزان الخلايا لإنتاج جزيئات تثبط تكاثر الفيروس بداخلها وفي الخلايا السليمة المجاورة وفي نفس الوقت يحفزان الخلايا الطبيعية القاتلة لمهاجمة الخلايا المصابة والقضاء عليها.

المتممة: التعرف الطبيعي بواسطة الجزيئات الذائبة

الاستجابات السريعة بواسطة المكونات الخلوية في جهاز المناعة الطبيعية تحدث فقط عندما تلتقي الخلايا بميكروب ممرض. ماذا يحدث إذا تجنب الميكروب الالتقاء

بخلايا جهاز المناعة الطبيعية؟ توفر بروتينات المتممة وسائل دفاعية ذائبة في هذه الحالة. جهاز المتممة عبارة عن مجموعة من الإنزيمات والبروتينات غير-الإنزيمية التي تقدم خدمات أساسية لجهازي المناعة الطبيعية والمكتسبة. عند تنشيط المتممة تقوم مكونات الطريقة التقليدية والطريقة البديلة وطريق اللاكتين المرتبط بالمنان بالتفاعل بطريقة متتابعة للقضاء على الميكروبات وذلك عن طريق تحطيم غشائها الخارجي وأيضا تزيد مكونات المتممة بلعمة الميكروبات وتنشط خلايا أخرى وجزيئات من الجهاز المناعي وتجذبها نحو موقع العدوى. يمكن تنشيط بروتينات المتممة بثلاثة مسارات مختلفة:

- المعاقد المناعية وبعض المركبات سالبة الشحنة تنشط المسار التقليدي.
- عدة جزيئات متواجدة على سطح الميكروبات تنشط المسار البديل.
- مركبات كربوهاتدراتية معينة على سطح الميكروبات تنشط مسار اللاكتين المرتبط بالمنان.

بما أن المسار التقليدي يتم تنشيطه بالمعاقد المناعية فهو مرتبط بالمناعة المكتسبة وسيتم شرحه في الفصل الرابع، أما المسار البديل ومسار اللاكتين فهما جزء من المناعة الطبيعية.



(مذكرة جانبية)

تعريف مكونات المتممة (م)

المركبات من "م١" إلى "م٩" بالإضافة إلى المركبات "ب" و "د" و "بي" من مكونات المتممة وهي بروتينات غير منشطة. عند تنشيط بروتينات المتممة تنقسم إلى جزئين. الجزء الأصغر يرمز له بحرف "أ" والجزء الأكبر بحرف "ب"، على سبيل المثال (م٤أ، م٥ب.) (ربما نجد في بعض المراجع القديمة استخدام الحرف "ب" للجزء الأصغر والحرف "أ" للجزء الأكبر) ويدل وجود خط على الحروف على وجود نشاط إنزيمي، مثلا (م٤ب م٢ب).

مسار اللاكتين المرتبط بالمنان: (MBL)

التعرف:

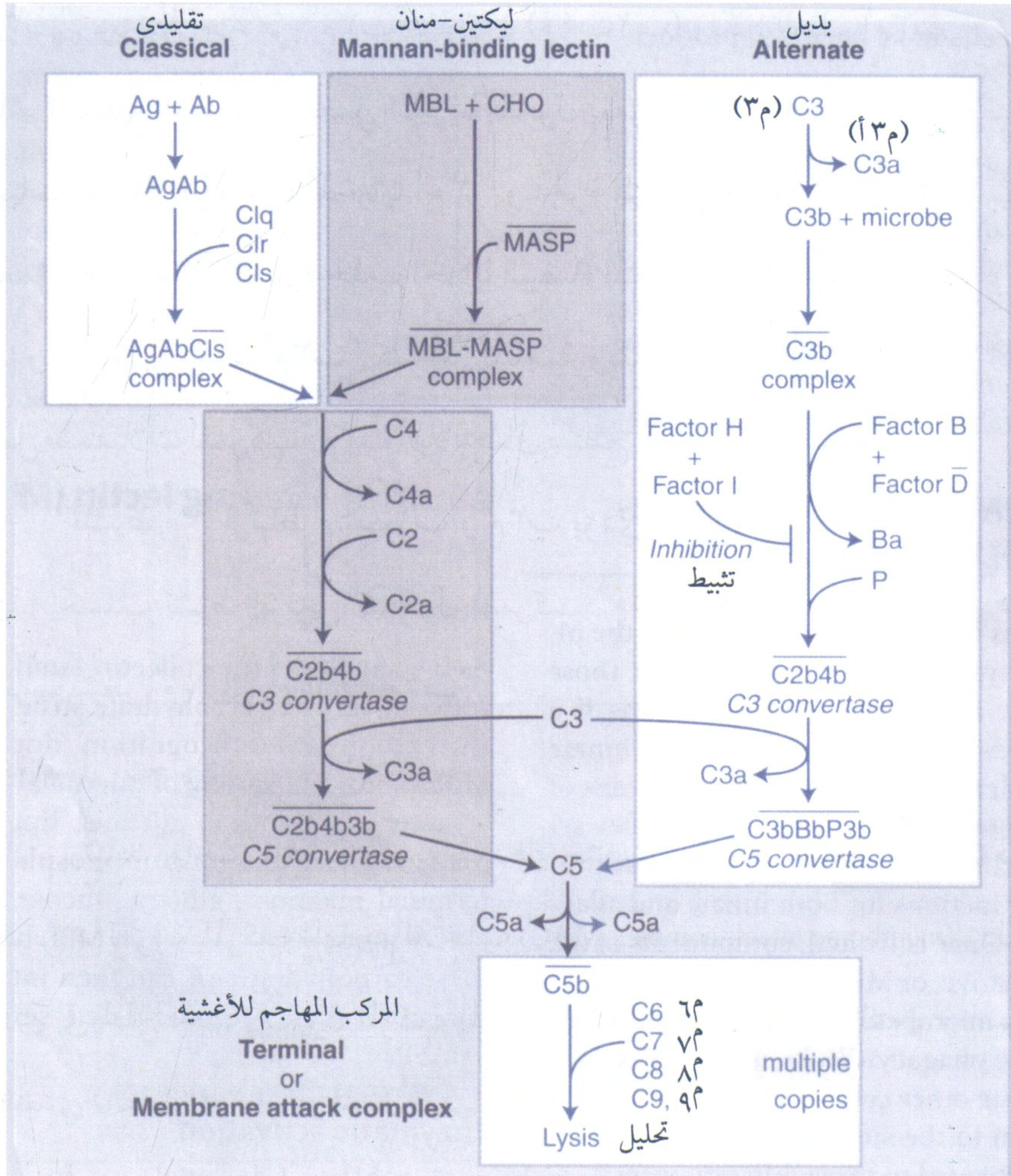
اللاكتين من عائلة البروتينات التي تسمى كوليكتين(Collectin) وهي تتعرف على مركب كربوهيدريتي يسمى (س ر د) (CRD). يرتبط هذا المركب بعدة أنواع من كربوهيدرات الميكروبات تضم "القلوكان" (glucans) والقلوكان الفسفوري الدهني (Lipophosphoglycans) وسكر الإنوسيتول الفسفوري الدهني – glycoinsitol (phospholipids ويرتبط مع المانوز (Mannose) والجلوكوز (glucose) والفاكوز (Fucose) والسكر الأميني الهيكسوزي (N-acetyl-glucosamine hexose) . عندما يرتبط اللاكتين بإحدى هذه السكريات يمكنه التفاعل مع إنزيم يسمى سيرين بروتيز (MBL_activated serine protease MASP) .

التنشيط الإنزيمي:

تنشيط إنزيم السيرين بروتيز (MASP): يؤدي هذا الإنزيم إلى تنشيط متوالٍ لمركبات المتممة عبر مسار اللاكتين (الشكل رقم ٤ , ٣).

تنشيط م ٤ : يؤدي مركب اللاكتين المرتبط بالمنان وإنزيم السيرين بروتييز المنشط ((MBL /MASP إلى انشطار "م٤" إلى جزء صغير "م٤أ" وجزء كبير "م٤ب" ويجب ملاحظة أن "م٤ب" يرتبط بالغشاء الخارجي للميكروب.

تنشيط م٢ : يؤدي مركب (MBL/MASP) إلى انشطار "م٢" إلى جزء صغير "م٢أ" وجزء كبير "م٢ب" ويرتبط هذا الجزء مع "م٤ب" على غشاء الميكروب.



الشكل رقم(٤ ,٣). مسار الليكتن-منان لتنشيط المتممة. ارتباط المنان على سطح الميكروبات بواسطة الليكتن يؤدي لتنشيط بروتينات المتممة على التوالى م٤، م٢ وم٣ وينتج عن ذلك إنزيم م٣ المحول ثم إنزيم م٥ وإنتاج م٣ ب.

تنشيط م٣: المركب (م٤ب٢ب) عبارة عن محول إنزيمي للمركب م٣ (C3 convertase)وقد تم تكوينه عبر تنشيط م٤ و م٢ ويقوم بشطر "م٣" إلى "م٣أ" و

"م٣ب". ويرتبط جزء من "م٣ب" بالمركب (م٤ب٢ب) ولكن معظم "م٣ب" يرتبط مباشرة بسطح الميكروب. يعمل الإنزيم المحول للمركب م٣ كحلقة متفاعلة لإنتاج كميات من الجزء الجاذب للخلايا "م٣أ" و الجزء المرتبط بغشاء الميكروب "م٣ب". ويعمل الجزء "م٣أ" كإشارة لجذب الخلايا البيضاء المتعادلة وخلايا بيضاء أخرى لموقع العدوى. يعمل الجزء "م٣ب" كمحفز للبلعمة وذلك بتوجيه الخلايا البلعمية التي تحمل مستقبلات للمركب "م٣ب" للالتصاق بسطح الميكروب وإبتلاعه.

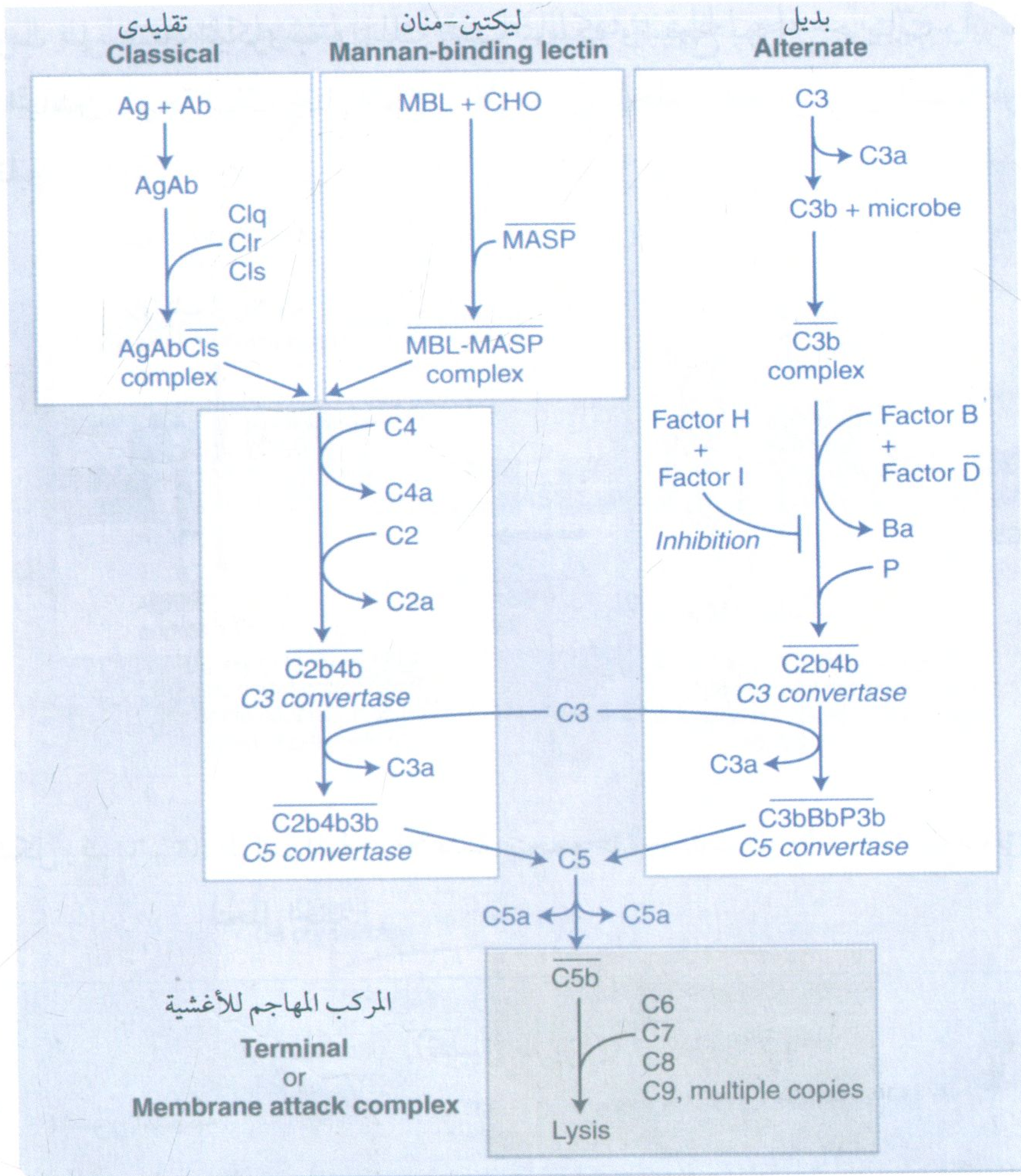
تنشيط م٥: ارتباط م٤ب٢ب و م٣ب يؤدي لتكوين مركب م٤ب٢ب٣ب وهذا يكتسب نشاط إنزيمي كمحول للمركب "م٥" (C5 convertase) ويقوم هذا الإنزيم بشطر "م٥" إلى "م٥أ" و "م٥ب".

نهاية المسار التحللي:

ارتباط "م٥ب" بأغشية حيوية يقود إلى حدوث خطوات سريعة متتابعة تؤدي لتكوين ما يعرف بالمركب المهاجم للأغشية (membrane attack complex MAC) وذلك يؤدي إلى تحلل الخلية. يتكون المركب المهاجم للأغشية عبر مسار اللاكتين أو المسار التقليدي (الفصل الرابع) أو المسار البديل.

تجميع المركب المهاجم للأغشية:

إنتاج المركب "م٥ب" عن طريق مسار اللاكتين أو المسار البديل أو المسار التقليدي يؤدي إلى تكوين مركب ثابت من الجزيئات الكبيرة تعمل كقاعدة تبني عليها باقي مركبات المتممة (الشكل رقم ٥ ,٣). فيتفاعل المركب "م٥ب" مع "م٦" و "م٧" و "م٨" على سطح الميكروب ليهيئ المكان لارتباط عدة وحدات من البروتين "م٩" ويؤدي هذا لحدوث عدة ثقوب على غشاء الميكروب.

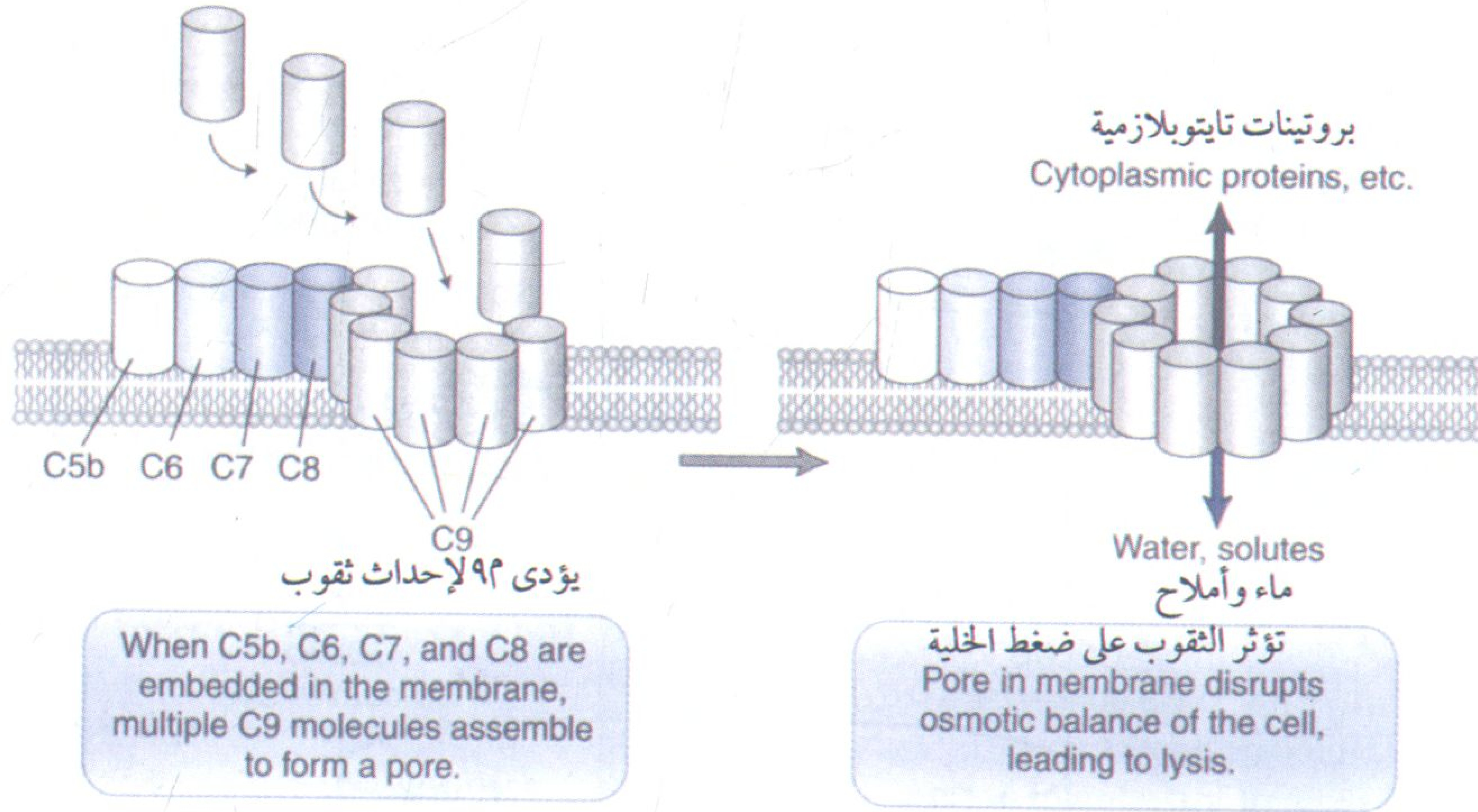


الشكل رقم(٥ , ٣). المسار النهائي المحلل لتنشيط المتممة. يتم تنشيط المركب المهاجم للأغشية عبر م٥ ب الذي ينغرس مع م٦ على سطح الغشاء الخارجي للخلية ثم يتبع ذلك م٧ وم٨.بعد تنبيت م٨ تتجمع عدة جزيئات من م٩ وتحدث ثقوب على سطح الخلية المستهدفة مما يؤدي لتحللها.

التحلل:

يغرس البروتين "م٨" نفسه على سطح الخلية ويمهد لغرس عدة وحدات من البروتين "م٩" على السطح (الشكل رقم ٦ , ٣). تؤدي وحدات "م٩" إلى تكوين

ثقوب على غشاء الميكروب وبذلك تتلف تماسكه وتسمح بمرور جزيئات وأيونات في اتجاهين. نتيجة لذلك يختل التوازن الأزموزي للخلية وهذا يؤدي في النهاية لموت الخلية.



الشكل رقم (٦ ,٣). المركب المهاجم للأغشية. تتجمع عدة جزيئات من م٩ وتحدث ثقوب تؤدي لتحلل الخلية.



(تطبيق سريري).

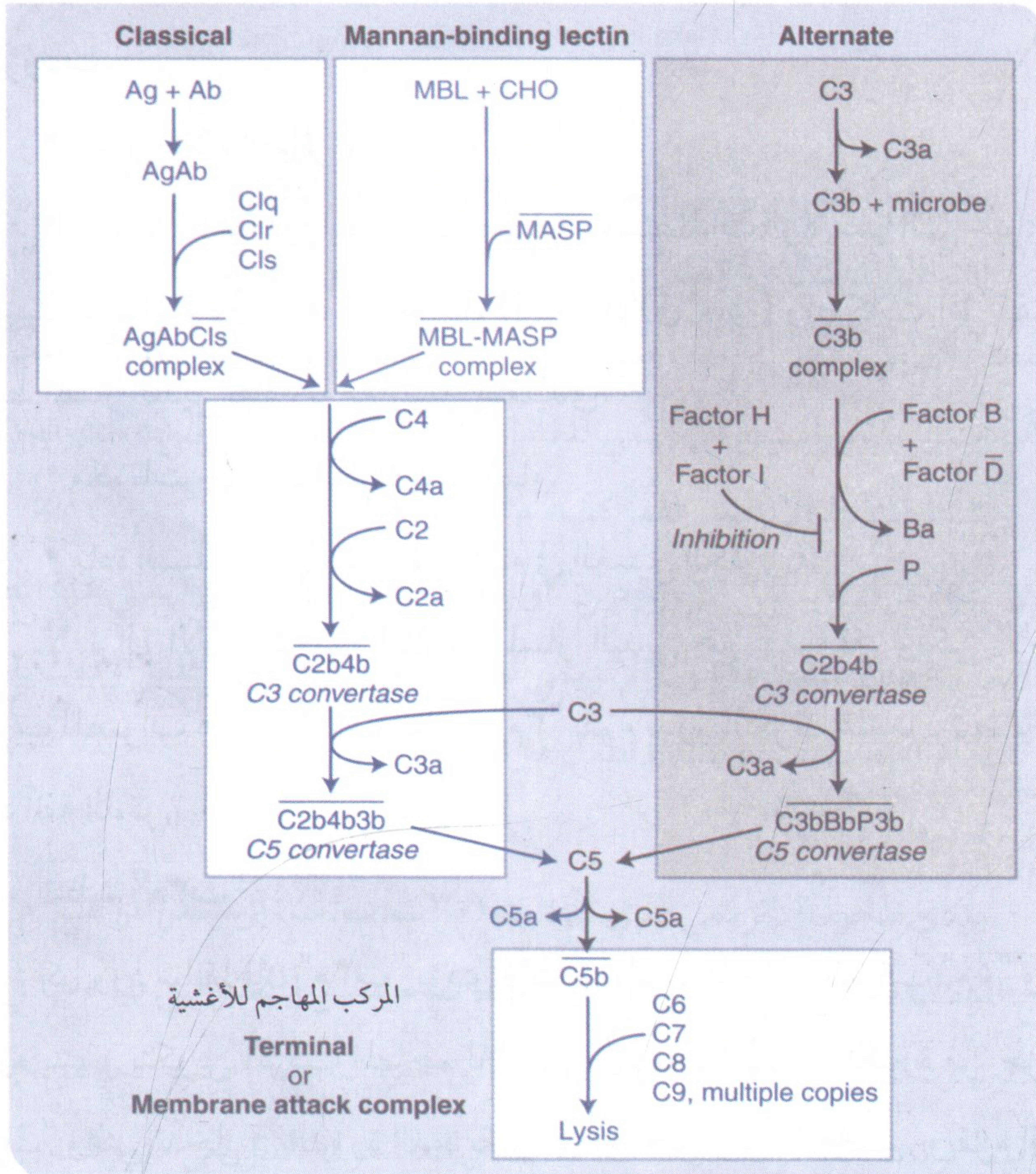
قصور المتممة.

الأشخاص الذين يعانون من قصور في بعض مكونات المتممة ولا سيما المكونات النهائية "م٥" إلى "م٩" يكونون عرضة للإصابة بميكروب المكورات السحائية، فمكونات المتممة "م٥" إلى "م٩" مسئولة عن القضاء على هذا الميكروب.

المسار البديل

يتم تنشيط المسار البديل على سطح الميكروبات في حالة عدم وجود أجسام مضادة، فالتحلل التلقائي للبروتين "م٣" الموجود في المصل ينتج الجزء "م٣ب" لفترة قصيرة.

ارتباط "م٣ب" بسطح الخلية يؤدي إلى طريقة أخرى لتنشيط المتممة، المسار البديل (الشكل رقم ٧ , ٣). المسار البديل لا يحتاج إلى اللاكتين أو "م٢" أو "م٤" ولكن يحتاج لمركب هام آخر - العامل ب (ع ب) وعدة عوامل أخرى (العوامل د،هـ، أي، بي) والتي تؤدي لتثبيت أو تحلل بعض المركبات التي يتفاعل معها العامل "ب".



الشكل رقم(٧ , ٣). المسار البديل لتنشيط المتممة. ارتباط م٣ ب على سطح الميكروب على التوالى ب وم٣ وإنزيم محول م٣ وم٥ وبذلك يزيد تركيز م٣ ب العوامل المنظمة (د) و(بي) تحفز التنشيط بينها العوامل (ها) و(آي) تعمل كعوامل مثبطة.

التعرف:

يمكن تنشيط المسار البديل بعدة مواد وتشمل هذه المواد:

• مواد سكرية مركبة مثل الببتايدوقلايان (peptidoglycan) على جدار الميكروبات.

• مواد دهنية عديدة السكريات [الذيفان الداخلي (Endotoxin)] على جدار الميكروبات.

• جدار خلايا الخمائر (zymosan).

• المعاقد المناعية (روابط أجسام مضادة ومستضدات) ولا سيما التي تحتوي على القلوبينات المناعية (ق.م.)، (ق.م.ج)، (ق.م.أ)، (ق.م.ي) وإن كانت أقل كفاءة في تنشيط المسار البديل بالمقارنة مع المسار التقليدي.

• مكونات حبيبات الكريات البيضاء.

• مادة السيلوفين (الغشاء المستخدم في الغسيل الكلوي).

لا تزال الآلية المحددة لتنشيط المسار البديل غير معروفة. ولكن الاحتمال الأقرب للصواب هو أن المركب الثالث "م٣" يقوم بدور التعرف عندما يرتبط بإحدى المواد آنفة الذكر.

تنظيم "م٣ب":

كما ورد سابقا فإن "م٣ب" يؤدي لإنتاج الإنزيم المحول للمركب "م٥" والذي بدوره ينتهي بتكوين المركب المهاجم للأغشية (MAC). الأعداد الكبيرة من جزيئات "م٣ب" والتي تدخل في الدورة الدموية تؤدي إلى تحلل أنسجة الجسم. ويقوم العامل "هـ" للحد من هذا التأثير وذلك يمنع ارتباط المركب "م٣ب" بالمركب "ب.ب" (ويتكون هذا المركب بانشطار العامل "ب" إلى جزيئين "ب أ" و "ب.ب" عن طريق "م٣ب" بالعامل "آي". ولتؤدي سلسلة النشاطات المتتابعة إلى تحلل الأنسجة المستهدفة

إما عن طريق المسار التقليدي وإما عن طريق المسار البديل لابد من وجود بعض جزيئات المركب "م٣ب" في حالة نشطة. ولذلك فإن العامل "ب" يقوم بتثبيت المركب "م٣ب" ويمنع الأثر السلبي للعامل "هـ". وفي الحقيقة كلا العاملين "ب" و "هـ" يتنافس على نفس الموقع في جزيئات المركب "م٣ب".

التنشيط الإنزيمي

تكوين المنشط الإنزيمي للمركب "م٣" في المسار البديل:

إرتباط المركب "م٣ب"على سطح الميكروب وفي وجود العامل "د" يؤدي لانشطار العامل "ب" إلى جزء صغير "ب أ" وجزء كبير "ب.ب" المركب المكون من (م٣ب ب.ب) هو المنشط الإنزيمي للعامل "م٣" في المسار البديل. (C3 Cvonvertase)

تثبيط المنشط الإنزيمي للمركب "م٣":

يقوم مركب يسمى "بروبيردين" أو العامل "بي" (properdin) (يعني هذا المصطلح باللاتيني: يحطم) بتثبيت المحول الإنزيمي للعامل "م٣" في المسار البديل وذلك بارتباطه بالمركب "م٣ب.ب.ب" وبذلك تطول فترة بقائه.

تنشيط "م٣" و "م٥":

يؤدي المحول الإنزيمي الذي تم تثبيته (م٣ب.ب.ب) إلى شطر المركب "م٣" فيتم إنتاج المركب (م٣ب.ب.ب.بي٣ب)، وأيضاً يقوم بنفس المهمة التي يقوم بها في مسار اللاكتين وذلك بإنتاج جاذب الخلايا "م٣أ" و محفز البلعمة "م٣ب". بعض جزيئات "م٣ب" ترتبط مع المركب (م٣ب.ب.ب.بي). المحول الإنزيمي للمركب "م٥" في المسار البديل. (م٣ب ب ب.بي٣ب) يؤدي لانشطار "م٥" إلى "م٥أ" و "م٥ب". تكوين "م٥ب" يسمح بتكوين مركب ثابت على الغشاء الخارجي للميكروب وبذلك يحفز تكوين المركب المهاجم للأغشية.

مستقبلات المتممة على سطح الخلايا

تعمل أجزاء المتممة مثل "م٣ب" على تحفيز البلعمة لأن الخلايا البلعمية تحمل مستقبلات للمركب "م٣ب" المرتبط بالأغشية على سطح الميكروبات. هنالك عدة أنواع من مستقبلات المتممة تمهد لهذه النشاطات (الجدول رقم ٣,٣)، فمثلاً مستقبل المتممة ١ (م م ١) ومستقبل المتممة ٢ (م م٢)و (م م٣) و (م م٤) كلها تتعرف على "م٣ب" وترتبط به ويمكن لمستقبل المتممة ١ (م م ١) أن يرتبط بالمركب "م٤ب".

الخلايا البلعمية الكبيرة الخلايا وحيدة النواة والخلايا المحايدة البيضاء والخلايا المتشجرة كلها تحمل المستقبلات (م م١) و (م م ٣) و (م م٤). هذه الخلايا نشطة في الارتباط وابتلاع الميكروبات. وتحمل خلايا "ب" الليمفاوية مستقبلات للمتممة (م م١) و (م م٢) لأنها تبتلع وتحلل بعض المواد.

الجدول رقم (٣,٣). مستقبلات المتممة (م م)

المستقبل	يوجد على	يرتبط بـ ...	يؤدي إلى
- م م١.	الخلايا البلعمية الكبيرة. الخلايا وحيدة النواة. الخلايا البيضاء المحايدة والحمضية. كريات الدم الحمراء، خلايا "ب" والخلايا المتشجرة.	م٣ ب، م٤ ب م٣ ب (غير كامل).	- يزيد البلعمة (محفز). - ترحيل المعاقد المناعية على كريات الدم الحمراء للكبد. - يسارع تحطيم م٣ ب وم٤ ب.
- م م٢.	خلايا "ب" الخلايا المتشجرة	م٣ ب م٣ ب (غير كامل)	- تنشيط خلايا "ب". - زيادة البلعمة. - مستقبل لفيروس إيبستان بار.

تابع الجدول رقم (٣ , ٣)

المستقبل	يوجد على	يرتبط بـ ...	يؤدي إلى
- م م٣.	الخلايا البلعمية الكبيرة. الخلايا وحيدة النواة. الخلايا المحايدة. الخلايا الطبيعية القاتلة. والخلايا المتشجرة.	م٣ ب (غير كامل)	- زيادة البلعمة.
- م م٤.	الخلايا البلعمية الكبيرة. الخلايا وحيدة النواة. الخلايا البيضاء المحايدة. الخلايا الطبيعية القاتلة.	م٣ ب (غير كامل)	- زيادة البلعمة.

ذيفانات التأقي: (م٣أ)، (م٤أ)، (م٥أ):

تقوم الأجزاء الصغيرة من بروتينات المتممة "أ" بنشاطات حيوية وتسمى زيفانات التأقي وهي تعمل كشبه هرمونات قصيرة الأجل وتؤدي لجذب وتنشيط خلايا أخرى متضمنة في الاستجابة الالتهابية الموضعية. (الجدول رقم ٤ , ٣). وأهم هذه الأجزاء هي "م٥أ"، "م٣أ" و "م٤أ" (على حسب أهميتها). وكل هذه الأجزاء لها خاصية إفراز مادة الهستامين من الخلايا البدينة والأجزاء "م٥أ" و "م٣أ" تحمل أيضاً خاصية جذب الخلايا المحايدة لموقع الالتهاب ومن ثم تنشيطها. الأجزاء "م٥أ" و"م٣أ" أيضا تنشط الجدار الداخلي للأوعية الدموية وتظهر الجزيئات اللاصقة على سطحها (adhesion molecules). تمهد هذه الجزيئات اللاصقة جذب الخلايا من الأوعية الدموية إلى الأنسجة حيث يتمركز موقع الالتهاب. بالإضافة إلى ذلك فإن المركب "م٥أ" و "م٣أ" يحفز الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا المحايدة البيضاء على إظهار الجزيئات اللاصقة على سطحها. بذلك تتمكن هذه الخلايا من الالتصاق بالجدار الداخلي للأوعية الدموية والشعيرات ومن ثم تعبر إلى الأنسجة المحيطة حيث موقع الالتهاب.

الجدول رقم (٤ ,٣). وظائف م٥ أ، م٣ أ، م٤ أ- مدرجة بالتناقص حسب فعاليتها.

ذيفان التحسس	يعمل على	يؤدي إلى
- م٥ أ	الخلايا البلعمية. الخلايا الداخلية. الخلايا البيضاء المحايدة. الخلايا البدينة.	- زيادة البلعمة. - تنشيط الخلايا البلعمية. - تنشيط جدار الأوعية الدموية. - جذب وتنشيط الخلايا المحايدة. - إطلاق الحبيبات من الخلايا البدينة.
- م٣ أ	الخلايا البلعمية. الخلايا الداخلية في الأوعية. الخلايا البدينة.	- زيادة البلعمة. - تنشيط الخلايا البلعمية. - تنشيط جدار الأوعية الدموية.
- م٤ أ	الخلايا البلعمية	- زيادة البلعمة.

منظمات جهاز المتممة

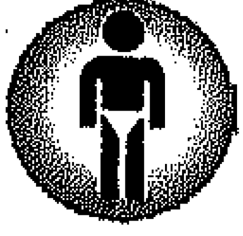
إمكانية المركبات الإنزيمية مثل (م٤ب٢ب)، (م٤ب٢ب٣ب)، (م٣ب ب ب) و (م٣ب ب ٣ب) للالتصاق بالأغشية الميكروبية تطرح التساؤل في مدى إمكانية هذه المركبات في الالتصاق بالأغشية السليمة داخل الجسم ومن ثم تؤدي إلى إتلافها وتحطيمها. والإجابة على ذلك التساؤل أنه يمكنها أن تفعل ذلك ولكن أغشية وأنسجة الجسم تحتوي على إنزيمات تحطم هذه المركبات الإنزيمية قبل أن تحدث تلفاً في الأنسجة السليمة. الخلايا الميكروبية تفتقر لهذه الإنزيمات الدفاعية وبذلك لا يمكنها منع التصاق مركبات المتممة على سحطها، وبذلك فهي عرضة للتحطيم بالمقارنة مع أنسجة الجسم السليمة. هنالك عدة أنواع من الأمراض تحدث في الإنسان نتيجة نقص أو قصور هذه الإنزيمات الدفاعية. وسيتم نقاش هذه الأمراض في الفصل السابع.

توجد عدة طرق لمنع التنشيط غير الضروري (الجدول رقم ٥ ,٣) بعض هذه

الطرق تعمل بتحليل المركب الإنزيمي الذي تكون خلال تنشيط بروتينات المتممة. البعض الآخر يعمل لمنع التصاق جزيئات المتممة على سطح خلايا الجسم. العامل "هـ" والعامل "آي" وعامل التآكل المتسارع(decay accelerating factor, DAF) ترتبط بالمركب "م٣ب" من أجل منع تنشيطه ومنع تكوين المركبات الإنزيمية التي تشارك في تكوينها. البروتين الرابط للعامل "م٤" (م٤ب بي) يعمل بنفس الطريقة على المركب "م٤ب". البروتين الذي يسمى "عامل بروتين الأغشية المساعد" (membrane cofactor protein, MCP)يمنع التصاق "م٣ب" و "م٤ب" على أغشية الجسم السليمة. ويمنع جزيء باقة التمييز ٥٩ "ب.ت.٥٩" تكوين المركب المهاجم للأغشية (MAC) على سطح خلايا الجسم السليمة. وجود هذ البروتينات الدفاعية في خلايا الجسم، وعدم وجودها في خلايا الميكروبات، يسمح بتنشيط بروتينات المتممة لتحطم الميكروبات الغازية مع تفادي إحداث تلف في خلايا الجسم السليمة. ولكن كما سيتم مناقشته في الفصل السابع، بعض الأشخصاص يفتقدون هذه البروتينات الدفاعية وبذلك يعانون من أمراض ناتجة من تنشيط المتممة.

الجدول رقم (٥ , ٣). الجزيئات المنشطة في مسار اللاكتين والمسار البديل.

الجزء المنظم.	الأثر.
– البروتين الرابط –م٤	– يمهد لتحطيم م٤ ب.
– العامل "هـ"	– يعمل مع العامل١ ليمهد تحطيم م٣ ب.
– العامل "١"	
– العامل "بي"، (بروبيردين)	– يثبت تفاعل م٣ ب وب بي.
– بروتين عامل الأغشية المساعد (إم. سي. بي)	– يبطل نشاط م٣ ب وم٤ ب في ارتباطهما بالأغشية البشرية.
– عامل التآكل المتسارع (داف).	– يفكك إنزيم م٣ المحول (م٣ ب. بي ب وم٤ ب. م، ل).
– ب. ت ٥٩	– يمنع تكون المركب المهاجم للأغشية على خلايا الأغشية.

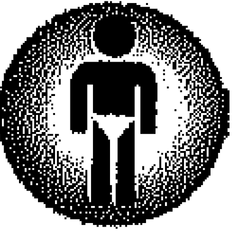


(حالة مرضية ٢, ٣).

بتجاهلها لجرح بسيط على كاحلها، أصيبت لويس د. بعدوى ميكروبية في مكان الجرح. ولأن الاستجابة المناعية المكتسبة لم تنشط لديها بعد، فستعتمد على جهاز المناعة الطبيعية في هذه الفترة.

ماهي الإشارات التي يلتقطها جهاز المناعة الطبيعية والتي تدل على وجود ميكروبات؟

جزيئات الأنماط المتكررة الموجودة على الميكروب Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) هي الإشارة الأولى لتنشيط الاستجابة المناعية الطبيعية لديها. وإنتاج مستحثات الخلايا من الخلايا البلعمية وتنشيط مكونات المتممة يتم نتيجة ارتباط جزيئات الأنماط المتكررة. وتعتبر الأجسام المضادة جزءاً من الاستجابة المناعية المكتسبة والتي تحدث لاحقاً.



(حالة مرضية ٣, ٣).

بينما كانت سارة ن. تعمل في حديقتها، أصيب إصبعها بشوكة حادة. ونسبة لانشغالها في العمل فقد أهملت الحادثة. ولاحظت بعد عدة ساعات تورم واحمرار مكان الشوكة وأحست بأن المكان دافئ ومؤلم عند الضغط عليه.

ما هو سبب الاحمرار؟

سبب الاحمرار في مساحة ملتهبة هو زيادة سريان الدم إلى المنطقة الملتهبة.

ما هو السبب الأساسي للورم؟

السبب الأساسي للورم في موقع ملتهب هو زيادة دخول السوائل من الأوعية الدموية المحيطة إلى الأنسجة كنتيجة لزيادة نفاذية جدران الأوعية بواسطة مواد أفرزتها الخلايا البلعمية والمتممة. في بعض الحالات، دخول الخلايا من الأوعية الدموية إلى الأنسجة يشارك في الأورام التي تحدث.

ما هو سبب دفء المنطقة الملتهبة؟

كما في حالة الاحمرار، فدفء المنطقة الملتهبة ينتج من زيادة سريان الدم الذي يجلب معه حرارة الجسم الداخلية.

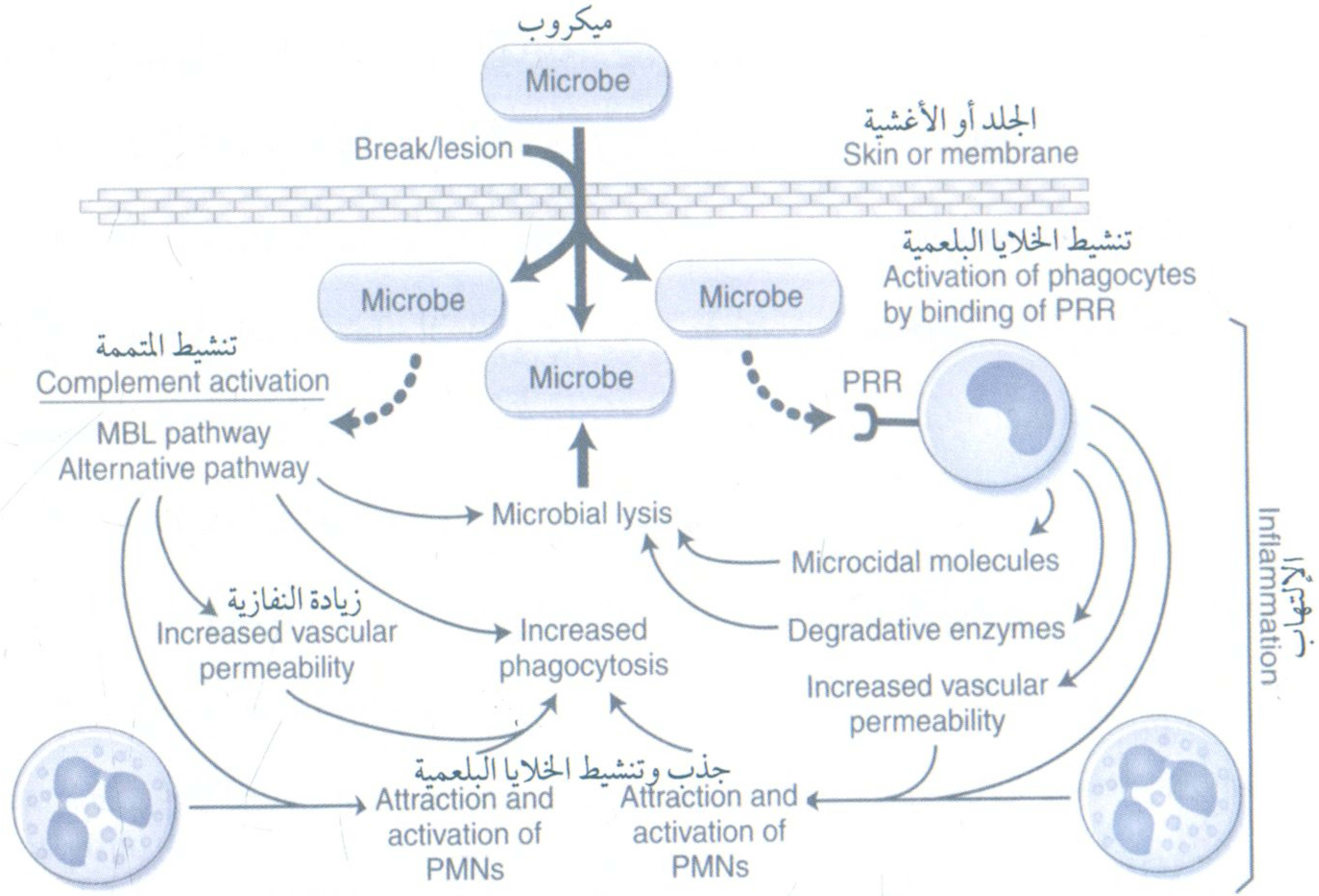
الالتهاب

الالتهاب حالة توجه فيها عدة استجابات مناعية طبيعية ومكتسبة لاستهداف مستضد محدد. (الشكل رقم ٨ , ٣). بمعنى آخر يوجه الجهاز المناعي عدة وسائل دفاعية نحو مصدر التهديد بهدف أن تكون إحدى الوسائل ناجحة في القضاء على الميكروبات الغازية. كل هذه الاستجابات تحدث على التوالي. وتضم مشاركة الاستجابة المناعية الطبيعية في حدوث التهاب المكونات التالية:

- تنشيط المتممة (عن طريق مسار اللاكتين والمسار البديل).
- زيادة نشاط الخلايا البلعمية الكبيرة وخلايا بلعمية أخرى.
- تنشيط الخلايا الطبيعية القاتلة.
- إفراز النوع الأول من الإنترفيرون بواسطة الخلايا المصابة.
- إفراز مستحثات خلايا وجاذبات خلايا من الخلايا البلعمية الكبيرة.
- تغير في نفاذية جدران الأوعية الدموية لتسمح بدخول الخلايا والجزيئات إلى الأنسجة.
- جذب وتنشيط الخلايا المحايدة البيضاء.
- إفراز وسائط الالتهاب من الخلايا البدينة والخلايا القاعدية والخلايا الحمضية.
- ارتفاع حرارة الجسم.

ويتميز الالتهاب بأربعة خصائص أساسية "علامات هامة" - ورم، احمرار، سخونة وألم. كل واحدة من هذه العلامات مصدرها النشاطات آنفة الذكر. يشكل موقع الالتهاب أرض المعركة حيث يلقى الجهاز المناعي بكل أسلحته الدفاعية على الميكروبات الغازية. التغييرات التي تحدث في الأوعية والشعيرات الدموية في موقع الالتهاب تسمح بدخول الخلايا و السوائل إلى الأنسجة الملتهبة فيحدث التورم. بالإضافة إلى ذلك فإن سريان الدم يزداد إلى المنطقة فيؤدي ذلك إلى وجود الاحمرار

وارتفاع درجة الحرارة. أخيرا فإن عدة أنواع من وسائط الالتهاب التي تفرزها الخلايا البيضاء المحببة مثل الخلايا البدينة والخلايا القاعدية والخلايا الحمضية تنبه الأعصاب فيحدث الألم. (سيتم مناقشة وسائط الالتهاب في الفصل الثامن). يتم جذب أعداد كبيرة من الخلايا المحايدة إلى موقع الالتهاب وذلك استجابة لمستحثات خلايا وجاذبات خلايا تفرزها الخلايا البلعمية المنشطة وزيفانات التأقي (anaphylatoxins) وتؤدي هذه بدرجة كبيرة إلى إزاحة الميكروب المعدي وبقايا الخلايا المحطمة. وتزداد أعداد الخلايا المحايدة بدرجة كبيرة أثناء فترة حدوث الالتهاب وفي الحقيقة فإن وجود أعداد كبيرة من هذه الخلايا في الدم يدل على وجود عدوى نشطة في مكان ما في الجسم.



الشكل رقم(٨ ,٣). الالتهاب. الالتهاب يشكل مجموعة مراحل ناتجة عن تفاعل لوجود منبه مثل العدوى. تنشيط المتممة يؤدي لتحطيم الميكروبات مباشرة. وتنشيط وجذب الخلايا البيضاء المحايدة. تنشيط الخلايا البلعمية يؤدي لمهاجمة الميكروب وتنشيط عوامل أخرى في الجهاز المناعي. زيادة نفاذية الأوعية الدموية تساعد على خروج العوامل من الدم إلى الأنسجة المصابة بالعدوى.

ويستمر الالتهاب حتى ينتهي سبب التهديد وتنخفض العوامل المنبهه ومن ثم تبدأ مرحلة الإلتئام. في بعض الحالات عندما يكون الالتهاب مزمناً، فإن التلف الذي يحدثه ربما يكون أساساً لمرض متواسط بالمناعة (مثل التهاب المفاصل الرئوي والذأب الحمامي الجهازي. (SLE).

وجود مركبات الميكروبات مثل السكريات المتعددة الدهنية (LPS) تؤدي إلى ارتفاع بروتينات في المصل تعرف ببروتينات المرحلة الحادة (acute phase proteins) وهي تؤدي إلى منع انتشار الميكروبات المعدية. وتضم هذه البروتينات المتممة (المسار البديل ومسار اللاكتين)، إنترفيرون ١، بروتينات التجلط (فايبرونيكتين fibronectin). مثبطات البروتينز، عامل نخر السرطان (TNF) ومستحث الخلايا ١ (م.خ١). تفرز الخلايا وحيدة النواة مستحث الخلايا ١ (م.خ١) فيؤدي إلى توجيه سريان الدم إلى المنطقة المتأثرة وينبه الكبد لإفراز بروتين "سي" المتفاعل (C-reactive protein, CRP). يرتفع تركيز بروتين "سي" في المصل لأكثر من ألف ضعف في خلال ٢٤ إلى ٤٨ ساعة من حدوث العدوى الميكروبية. يرتبط هذا البروتين بجزيئات كولين فسفوري على سطح الميكروبات ويعمل كمحفز للبلعمة فيزيد من فعالية ارتباط الميكروب بمستقبلات على الخلايا وحيدة النواة، وبذلك يمهد لبلعمة الميكروب. يؤدي مستحث الخلايا ١ (م.خ١) وعامل النخر السرطاني إلى زيادة نفاذية الأوعية الدموية فيسهل حركة الخلايا الالتهابية والجزيئات من الأوعية الدموية إلى منطقة الأنسجة التالفة أو المصابة بالعدوى.

بالإضافة إلى ذلك فإن بعض المكونات المرتبطة بالاستجابة المناعية المكتسبة (مثل القلوبينات المناعية وخلايا "ت") أيضا تسهم في الالتهاب (هذه الإسهامات مناقشة بتفصيل أكثر في الفصل الثامن).

ملخص

- تحدث الاستجابات المناعية الطبيعية دون إسهام مستقبلات المستضدات المحددة في خلايا "ت" وخلايا "ب".
- تبدأ هذه الاستجابات مباشرة بعد العدوى الميكروبية ولا تحتفظ بخلايا ذاكرة.
- التعرف على الجزيئات المرتبطة بالميكروب تحدث في الاستجابات المناعية الطبيعة عن طريق مستقبلات مرتبطة بالأغشية (PRRs) ومجموعة جزيئات ذائبة (المتممة). تعرض الميكروبات المعدية عدد كبير من الجزيئات على سطحها تسمى الأنماط المتكررة المرتبطة بالميكروب وهذه لا تتواجد في خلايا الشخص المصاب بعدوى الميكروب. مستقبلات "تول" (TLRs) من مستقبلات النمط المتكرر وتوجد على الخلايا البلعمية مثل الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا المتشجرة والخلايا البدينة وبعض أنواع الخلايا الظهارية وأيضا على خلايا "ب" الليمفاوية. مستقبلات "تول" تحتوي على جزيئات مركبة تمكنها من الارتباط بعدة أنواع من الفيروسات والبكتيريا والفطريات.
- الوسائل الدفاعية الأولية في الجسم تضم والأغشية المخاطية في الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي والأسطح الغشائية الأخرى (مثل العيون والجهاز البولي والجهاز التناسلي).
- تحفيز البلعمة هو زيادة قدرة الخلايا البلعمية على ابتلاع الميكروبات.
- تميز الخلايا الطبيعية القاتلة الخلايا السليمة من الخلايا المصابة عن طريق رصد مستوى جزيئات ومركبات التوافق النسيجي I (م.ت.نI) على سطحها.
- ترصد الخلايا المصابة بالفيروسات وجود الحمض النووي للفيروس وتتفاعل بإفراز النوع الأول من الإنترفيرون (إنترفيرون ألفا و إنترفيرون بيتا).
- توجد طريقتان لتنشيط المتممة في المناعة الطبيعية:- مسار اللاكتين والمسار البديل. يشمل مسار اللاكتين تنشيطاً متوالياً للمركبات التالية – اللاكتين والمنان، م٤،

م٢، م٣ وم٥. في المسار البديل يتم تنشيط متوالٍ للمركبات التالية – م٣، العامل "ب"، العامل "بي"،م٣ وم٥.

- يبدأ تكوين المركب المهاجم للأغشية (MAC) بارتباط م٥ على سطح الخلية ومن ثم الارتباط المتوالي للمركبات م٦، م٧،م٨ وعدة وحدات من م٩.
- تقوم بعض أجزاء المتممة مثل م٣ب بتحفيز عملية البلعمة.
- ذيفانات التأقي هي الأجزاء الصغيرة التي تتكون عند انشطار مكونات المتممة م٥، م٣، وم٤. وتعمل هذه على جذب وتنشيط الخلايا التي تساهم في حدوث الاستجابة الالتهابية الموضعية.
- تنشيط المتممة يؤدي لحدوث الالتهاب وهي حالة توجه فيها عدة استجابات مناعية طبيعية ومكتسبة لاستهداف مستضد محدد. ويتميز الالتهاب بأربعة خصائص أساسية "علامات هامة" وهي ورم واحمرار وسخونة وألم.

مراجع مقترحة

Abbas AK.lichtman AH.Innate immunity . In Cellular and molecular immunology, 5th ed. Philadelphia : WB Saunders Co.,2003.

FeiziT. Carbohydrate–mediated recognition systems in innate immunity .Immunol Rev 2000;173:79.

Gadjeva M.Theil S.Jensenius JC. The Mannan –binding-lectin pathway of the innate immune response .Curr Opin Immunol 2001;13:74.

Greenberg S.Grinstein S. Phagocytosis and innate immunity. Curr Opin Immunol 2003;15:396.

Janeway CA Jr.How the immune system works to protect the host from infection . A personal view .Proc Natl Acad Sci USA 2002 ;98:7461.

Janeway CA Jr, Medzhitov R .Innate immune recognition .Annu Rev Immunol 2002;20:197.

Janeway CA Jr,Travers P,Walport M .Shlomchik P, Innate immunity. In Immunobiology : The immune system in health and disease , 6th ed. Philadelphia :Garland Publishing, 2004.

Janssens S, Beyaert R Role of toll-like receptors in pathogen recognition. Clin Microbiol Rev 2003; 16 :637.

Natarajan K Dimasi N Wang J ,et al. Structure and function of natural killer Cell recepotors : Multiple solutions to self, on-self discrimination . Ann Rev Immunol 2002 ;20 : 853.

Prodinger WM ,WurznerR Stoiber H Dierich MP .Complement. In Paul WE,ed. Fundamental immunology ,5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins, 2003 :1077-1103.

أسئلة مراجعة

إرشادات: تتبع المعلومة الرئيسية في هذا الجزء إجابات أو تكملة لعبارات. اختر إجابة واحدة صحيحة لكل سؤال.

١- يتم تنشيط مسار اللاكتين المرتبط بالمنان عن طريق ارتباط اللاكتين بـ....... على الخلايا الميكروبية.

أ) عديدة السكريات الدهنية (LPS).

ب) المنان.

ج) البنسلين.

د) م٣.

٢- المركبات الهامة التي تنتج بعد تنشيط المتممة عن طريق مسار اللاكتين أو المسار البديل هي:

أ) مكونات المركب المهاجم للأغشية.

ب) العامل "هـ" و "أي".

ج) الإنزيم المحول للمركب "م٥" وجزء "م٣ب".

د) الإنزيم المحول للمركب |م٣" وجزء "م٤ب".

٣- مركب المتممة "م٣ب" فعال كـ:
أ) إنزيم محول للمركب "م٥".
ب) عامل محفز للبلعمة.
ج) ذيفان تأقي.
د) مثبط لمركب مهاجمة الأغشية.

٤- يؤدي تكوين المركب المهاجم للأغشية على غشاء الميكروب الخارجي إلى:
أ) بلعمة الميكروب.
ب) انشطار "م٣" إلى "م٣أ" و "م٣ب".
ج) تحلل الميكروب.
د) ارتفاع درجة الحرارة.

٥- الخلايا المصابة بالفيروسات يتم التعرف عليها وقتلها بواسطة:
أ) مكونات مسار اللاكتين في المتممة.
ب) الخلايا البدينة.
ج) الخلايا الطبيعية القاتلة.
د) الخلايا القاعدية.

٦- تنبه الخلايا المصابة بالفيروسات الخلايا السليمة المحيطة بها والخلايا الطبيعية القاتلة عن طريق إنتاج:
أ) قلوبينات مناعية.
ب) مستحث الخلايا -١٢ (م.خ١٢).
ج) إنترفيرون ألفا و إنترفيرون بيتا.
د) إنترفيرون قاما.
هـ) مستحث الخلايا -٢ (م.خ٢).

٧- يتم تنشيط الخلايا الطبيعية القاتلة لمهاجمة وقتل الخلايا المصابة عن طريق ارتباط .... على الخلايا الطبيعية القاتلة و ...... على الخلايا المصابة.

أ) مستقبل خلايا "ت" / م.ت.نI.

ب) مستحث الخلايا -٢(م.خ٢)/ مستقبل مستحث الخلايا -٢ (م.م.خ٢).

ج) ب.ت.٤/ مستقبل ب.ت.٤.

د) المستقبل المثبط لفعالية الخلايا الطبيعية القاتلة / "م.ت.ن" ذاتي.

٨- ارتباط جزيئات الميكروب بواسطة مستقبلات - تول على الخلايا البلعمية تؤدي إلى:

أ) تنشيط الخلية البلعمية.

ب) موت الخلية البلعمية عن طريق الموت المبرمج.

ج) إنتاج مستحث الخلايا -٢ (م.خ٢) ومستقبل مستحث الخلايا-٢ (م.م.خ٢).

د) تحفيز ظهور باقة التميز-٣ (ب.ت٣) على غشاء الخلية البلعمية.

هـ) تكوين المركب المهاجم للأغشية ((MAC.

٩- يعمل البروتين - سي- النشط (CRP) كـ:

أ) جزئ لاصق.

ب) مستقبل تنبيه.

ج) مستحث خلايا.

د) محفز بلعمة.

الفصل الرابع

جزيئات الجهاز المناعي المكتسب

•الجزء المتغير• الجزء الثابت • درجات أخرى لتباين القلوبينات المناعية• الحذف الجيني• تفاعلات الأجسام المضادة مع المستضدات •الآثار المباشرة للأجسام المضادة • التلبيك •التحييد • الآثار غير المباشرة للأجسام المضادة • تنشيط بروتينات المتممة • تحفيز البلعمة •المستقبلات على خلايا "ت"•التركيب الأساسي•الجزء المتغير.

مقدمة

يستخدم الإنسان جهازين للمناعة في مواجهة الالتهابات الميكروبية وهما المناعة الفطرية والمناعة المكتسبة. عند حدوث التهاب ميكروبي تنشط خلايا المناعة الفطرية وتعمل على إزالة الميكروب. وبالرغم من أن المناعة الفطرية تحتوي على عدد كبير من خلايا الدم البيضاء إلا أن المستقبلات على سطحها محدودة وهي مستقبلات تتعرف على نمط ميكروبي معين على سطح الميكروبات يعرف بنمط الميكروب الجزيئي. ولكن من الملاحظ أنه خلال تطور هذه المستقبلات جينيا فهي لا تتعرف على أنسجة الذات مما يتيح لها فرصة التفاعل بسرعة وتلقائية نحو الميكروبات المهاجمة للجسم. والملاحظة الهامة أن الجهاز المناعي الفطري لا يتحسن بتكرار مواجهة الميكروبات ولا يحتفظ بذاكرة من الالتهابات الميكروبية المختلفة.

وعلى خلاف ذلك، فالخلايا الليمفاوية في الجهاز المناعي المكتسب تحتوي على مستقبلات مختلفة و محدودة على خلايا "ب" وخلايا "ت" وذلك عن طريق ترتيب الجينات مما يمكنها من التعرف على كل المستضدات المختلفة التي يمكن أن يتعرض لها الإنسان في حياته. وتضم هذه الجزيئات قلوبينات مناعية، مستقبلات خلايا "ت" جزيئات باقات التمييز، جزيئات مستضدات الإنسان على الخلايا البيضاء (م.إ.خ.ب)، محركات الخلايا وبروتينات المتممة.

القلوبينات المناعية تشكل الجزء الأساسي في المناعة الخلطية ويتم إنتاجها بخلايا "ب" التي تتحول إلى خلايا بلازمية. وتقوم القلوبينات المناعية بوظيفة المستقبلات على سطح خلايا "ب".

مستقبلات خلايا "ت" هي جزيئات على سطح الخلية تتعرف وتتحد مع المستضدات المختلفة. وهذه المستقبلات مصحوبة بجزيئات أخرى مثل ع.ت٣، ب.ت٤ أو ب.ت٨ وتقوم هذه بمعاونة مستقبل المستضد على سطح الخلية. باقات التمييز جزيئات يمكن الاستفادة منها لمعرفة وظائف ونشاط الخلايا المختلفة. أما جزيئات مستضدات الإنسان على الخلايا البيضاء (م.إ.خ.ب) فهي ناتجة من مركب التوافق النسيجي الرئيسي وهي تتكون من ثلاثة أنواع: م.ت.نI، م.ت.نII و م.ت.نIII.

محركات الخلايا عبارة عن جزيئات بروتينية تقوم بمهمة التواصل وتحريك وتنشيط الخلايا المختلقة. المتممة عبارة عن مجموعة من البروتينات تختص بالنواجي البيولوجية الدفاعية في الجسم مثل تحطيم الميكروبات وجذب وتنشيط الخلايا المتفاعلة عند حدوث التهابات.

القلوبينات المناعية (ق.م)

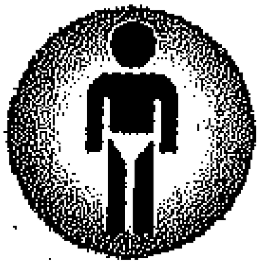
القلوبينات المناعية مصطلح يطلق على جزيئات في الدم وسوائل الأنسجة وكما يدل المصطلح فهذه القلوبينات تذوب في الملح (١٥ , ٠ مول)، وتهاجر في الوسط الكهربائي نحو جزء القاما قلوبين من المصل. والأجسام المضادة قلوبينات مناعية يمكنها الاتحاد مع مستضدات معينة وعليه سنطلق لفظ الأجسام المضادة عندما تكون القلوبينات المناعية محددة المستضد. ولكن عند عدم معرفة المستضد فسنستعمل لفظ قلوبينات مناعية.

وتعتمد المناعة الخلطية على القلوبينات المناعية أو الأجسام المضادة، ويتم إنتاج القلوبينات المناعية بواسطة خلايا "ب" التي تتحول إلى خلايا بلازمية والأجسام المضادة بروتينات سائلة في الدم يمكنها الاتحاد مع المستضدات في شكلها المتكامل أو مع جزيئات من المستضد. وعند اتحادها بالمستضدات تصبح هذه غير مدمرة لأنسجة الجسم وفي بعض الأحيان تصبح المستضدات قابلة للإزالة بطرق مناعية أخرى وعليه فيمكن القول بأن الأجسام المضادة تمهد الطريق للخلايا المناعية لمعرفة المستضد والتفاعل معه.

التركيب الأساسي

يحتوي القلوبين المناعي على أربعة ببتيدات، إثنان خفيفتان واثنان ثقيلان وترتبط هذه بواسطة رباط سلفايد ثنائي. وسلسلة القلوبين المناعي الثقيلة أكبر من السلسلة الخفيفة. وهناك نوعان من السلاسل الخفيفة تدعى كابا (K) ولامبدا (L) ويحتوي القلوبين المناعي على أحد النوعين. وفي القلوبين المناعي الواحد نجد أن السلاسل الخفيفة متشابهة (كابا أو لامبدا) وكذلك نجد أن السلاسل الثقيلة متشابهة (ألفا-ألفا، دلتا-دلتا، أي-أي، قاما-قاما أو ميو-ميو).

بعض أنواع القلوبينات المناعية توجد في شكل جزيئات منفردة وبعضها توجد في شكل ثنائي أو خماسي (اثنان قلوبينات مناعية مرتبطة مع بعضها أو خمسة قلوبينات مناعية مرتبطة مع بعضها) (الجدول رقم ١ , ٤).



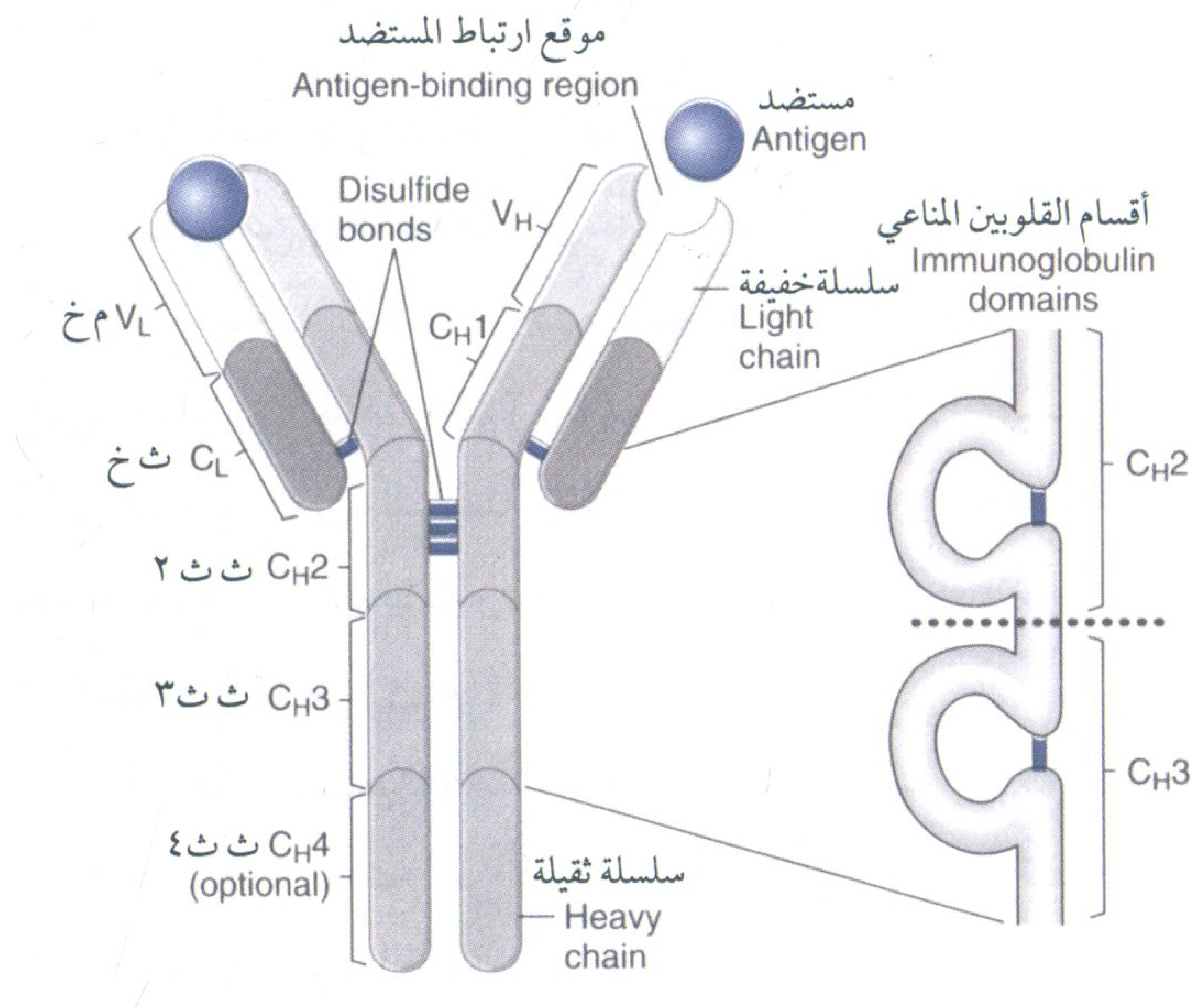
(فائدة سريرية).

توجد كل القلوبينات المناعية في لبن الأم ولكن القلوبين المناعي المفرز من نوعية أ) هو الأكثر تركيزا وذلك خلال الأسابيع الأولى قبل أن ينتج المولود قلوبين مناعي أ) لحماية أغشية الفم والحلق والجهاز الهضمي وبذلك فإن ق.م.أ المفرز من لبن الأم يوفر هذه الحماية قبل أن ينتج المولود ق.م.أ مفرز.

الجدول رقم (١ ,٤). أنواع القلوبينات المناعية (بشرية).

النوع	السلسلة الثقيلة	أنواع السلاسل الثقيلة (ث)	سلاسل إضافية	التركيب	عدد الأشكال	تفصيل النوع	القوة	الوزن الجزيء	فترة البقاء (أيام)	التركيز في المصل ملجم/ ١٠٠ملم	النسبة	الشكل العام
قلوبين مناعي (م) (ق.م.م)	μ ميو			٢ ث μ ٢خ	١		٢	١٨٠ر٠٠٠				
		μ	سلسلة وصل (و)	٥ [٢ ث ٢μخ] + و	٥	ق.م.م	١٠	٩٠٠ر٠٠٠	١	٤٥-١٥٠	٥-٨	
قلوبين مناعي (ج) ق.م.ج	γ (قاما)			٢ث قاما ٢خ	١		٢	١٥٠ر٠٠٠	٢٣	٧٢٠- ١٥٠٠	٧٥- ٨٥	
		قاما (١)		٢ث قاما (١) ٢خ	١	ق.م.ج١	٢	١٥٠ر٠٠٠	٢٣	٤٣٠- ١٠٥٠		
		قاما (٢)		٢ث قاما (٢) ٢خ	١	ق.م.ج٢	٢	١٥٠ر٠٠٠	٢٣	١٠٠-٣٠٠		
		قاما (٣)		٢ث قاما (٣) ٢خ	١	ق.م.ج٣	٢	١٥٠ر٠٠٠	٨	٣٠-٩٠		
		قاما (٤)		٢ث قاما (٤) ٢خ	١	ق.م.ج٤	٢	١٥٠ر٠٠٠	٢٣	١٥-٦٠		
قلوبين مناعي (أ) ق.م.أ	α (ألفا)			٢ث ألفا ٢خ	١٠		٢	١٧٠ر٠٠٠	٥ر٨	٩٠-٣٢٥	١٠- ١٦	
		ألفا (١)		٢ث ألفا (١) ٢خ	١ (مصل)	ق.م.أ١	٢	١٧٠ر٠٠٠	٥ر٨	٨٠-٢٩٠		
		ألفا (١)	سلسلة وصل (قطعة إفرازية)	٢ [٢ث ألفا + ٢خ] + و + أ	٢ (مصل) إفرازات	ق.م.أ١ إفرازي	٤	٣٩٠ر٠٠٠	–	–		
		ألفا (٢)		٢ث ألفا (٢) + ٢خ	١ (مصل)	ق.م.أ٢	٢	١٧٠ر٠٠٠	٥ر٨	١٠-٣٥		
		ألفا (٢)	سلسلة وصل وقطعة إفرازية	٢ [٢ث ألفا + ٢خ] + و + أ	٢ إفرازي	ق.م.أ٢ إفرازي	٤	٣٩٠ر٠٠٠	–	–		
قلوبين مناعي (د) ق.م.د	δ (دلتا)			٢ ث دلتا + ٢خ	١	ق.م.د	٢	١٨٠ر٠٠٠	٢ر٨	٣	<١	
قلوبين مناعي (ي) ق.م.ي	ε (إيبسيلون)			٢ث إب +٢خ	١	ق.م.ي	٢	١٩٠ر٠٠٠	٢ر٥	٠ر٠٣	<١	

وتنقسم السلاسل الخفيفة والثقيلة إلى مناطق، تتكون كل منطقة من حوالي١١٠ حمض أميني. بالإضافة إلى رابط من ثنائي السلفايد.(الشكل رقم١ ,٤) وبذلك تحتوي السلاسل الخفيفة على منطقتين، منطقة متغيرة (خ.م) و منطقة ثابتة (خ.ث) وذلك من حيث تركيب الأحماض الأمينية. السلاسل الثقيلة تحتوي على منطقة متغيرة واحدة (ث.م.١) وعدة مناطق ثابتة من حيث تركيب الأحماض الأمينية. (ثابت ثقيل ١، ث.ث٢، ث.ث٣، ث.ث٤) وتكون المناطق المتغيرة في السلاسل الخفيفة والثقيلة (خ.م و ث.م) مجتمعة الجيب الذي يحتوي ويتحد مع المستضد.



الشكل رقم(١ ,٤). التركيب الأساسي للقلوبين المناعي. التركيب الأساسي للقلوبين المناعي يتكون من سلسلتين متشابهتين ثقيلة وخفيفة. كلتا السلسلتين تحتوي على جزء متغير (م ث وم خ) وجزء ثابت (ث ث١، ث ث٢ وث خ على التوالي). كل متعدد ببتايدات يتكون من حوالي ١١٠ حامض أميني مرتبطة بثنائي سلفايد. يتكون موقع ارتباط المستضد من الجزء المتغير من السلسلتين. بعض القلوبينات المناعية تكون في شكل ثنائي أو خماسي.

(ملحوظة ١ , ٤)



عائلة جينات القلوبين المناعي

الشكل الثلاثي الأبعاد للبروتين يحتوي على صفحتين متقابلتين ومرتبطتين بعدة روابط من ثنائي السلفايد وقد لوحظ أن هذا التركيب يوجد في عدة بروتينات متباينة الوظائف ومن ضمنها القلوبين المناعي. وذلك يوحي بأنها ناتجة عن تركيب جيني واحد وبالتالي فقد أطلق عليها مجتمعة العائلة الكبرى لجينات القلوبين المناعي.

علامات مميزة

توجد المناطق المتغيرة والثابتة في القلوبين المناعي على الطرف الأميني والطرف الكربوني على التوالي من وحدة القلوبين. الأجزاء الأخرى من جسم القلوبين المناعي أيضا لها أهميتها. ويمكن تفكيك وحدة القلوبين المناعي لعدة أجزاء بواسطة إنزيم الببسين وإنزيم البابين.(الشكل رقم٢ , ٤) وترتبط السلاسل الخفيفة والسلاسل الثقيلة بواسطة ثنائي سلفايد. وفي السلسلة الثقيلة يتم الارتباط في منطقة غنية بالبرولين مما يجعل منطقة المفصل قابلة للحركة وذات مرونة عالية.

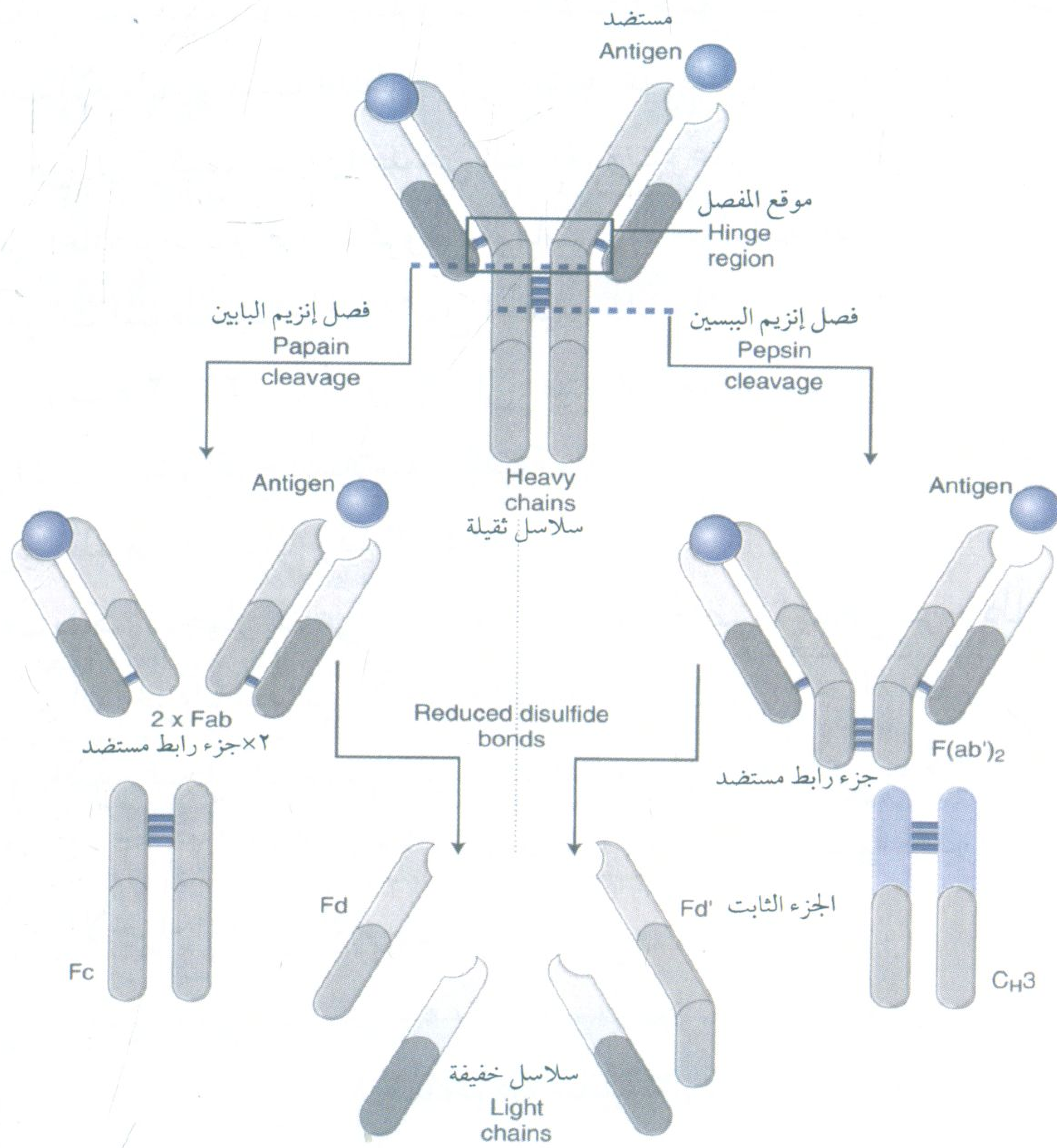
أجزاء القلوبين المناعي (ق.م.):

• الجزء المرتبط بالمستضد وهذا يمكن الحصول عليه بإنزيم البابين الذي يحلل الجسم في منطقة المفصل فينتج عن ذلك ٢قطعة من الجزء المرتبط بالمستضد وقطعة تحتوي على المنطقة الثابتة من القلوبين المناعي.

• الجزء الثابت (المتبلور) ويمكن الحصول عليه بتفكيك القلوبين المناعي بإنزيم البابين ويحتوي هذا الجزء على الببتايدات الثابتة من القلوبين المناعي ث ث ٢، ث ث ٣، ث ث ٤ وهذا الجزء له أهمية في الوظائف البيولوجية للقلوبين المناعي وتشمل هذه تنشيط بروتينات المتممة، الارتباط بمستقبلات على سطح الخلايا مثل الخلايا القاعدية، الخلايا المحايدة والخلايا الليمفاوية والخلايا البلعمية الكبيرة.

• الجزء "د" وهو الجزء من السلسلة الثقيلة الذي يكون الجزء المرتبط بالمستضد وينتج من تفكيك القلوبين المناعي إنزيم البابين أيضا.

• قطعتا الجزء المرتبط بالمستضد، وهذا جزء ثنائي ناتج عن تفكيك القلوبين المناعي بإنزيم الببسين ويحتوي على سلسلة خفيفة متشابهة وجزء من السلسلة الثقيلة وأيضا تكون متشابهة.



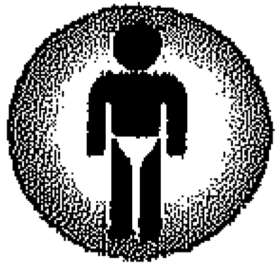
الشكل رقم(٢ , ٤). العلامات البارزة للقلوبين المناعي. مكن استخدام الإنزيمات من تحديد شكل القلوبين المناعي. استخدام إنزيم الببسين يؤدي لإنتاج جزئين إحداهما يحتوي على الجزء المتغير من السلسلتين الثقيلة والخفيفة وهو الجزء الرابط للمستضد. والجزء الآخر يحتوي على الجزء الثابت من السلسلة الثقيلة. إنزيم البابين يؤدي لفصل القلوبين المناعي لثلاثة أجزاء. اثنان يحتويان على الجزء الرابط للمستضد والجزء الثالث يتكون من الجزء الثابت للسلسلة الثقيلة.

المنطقة المتغيرة

يقدر علماء المناعة أن كل شخص يمكنة أن ينتج أجساماً مضادة مختلقة التركيب كافيه للارتباط بما يقرب $١٠^{١٠}$ مستضد مختلف. وبالنسبة للنظرية التي تعتمد على وجود جين مختلف لكل جسم مضاد فذلك يحتم وجود عدد من الجينات يربو على مائة إلى ألف صنف من جينات الإنسان. ولذلك فالنظرية التي تعتمد على طفرة السومات والتي تعتمد على حدوث تغيير في تركيب جين واحد هي البديلة. وبناء على تلك النظرية فالجهاز المناعي يعتمد على إعادة ترتيب وتغيير الكروموسومات في الأجزاء المختلفة للقلوبينات المناعية.

فالجينات المنوطة بإنتاج السلاسل الخفيفة كابا ولامبدا والسلاسل الثقيلة توجد في الكروموسوم ٢، ٢٢ و ١٤ على التوالي. فيتم في الخلايا "ب" إعادة ترتيب الحمض النووي (د.ن.أ) ليتم إنتاج السلاسل الخفيفة والثقيلة وبذلك يمكنها إنتاج الجزء المتغير في القلوبين المناعي.(الشكل رقم ٣, ٤).

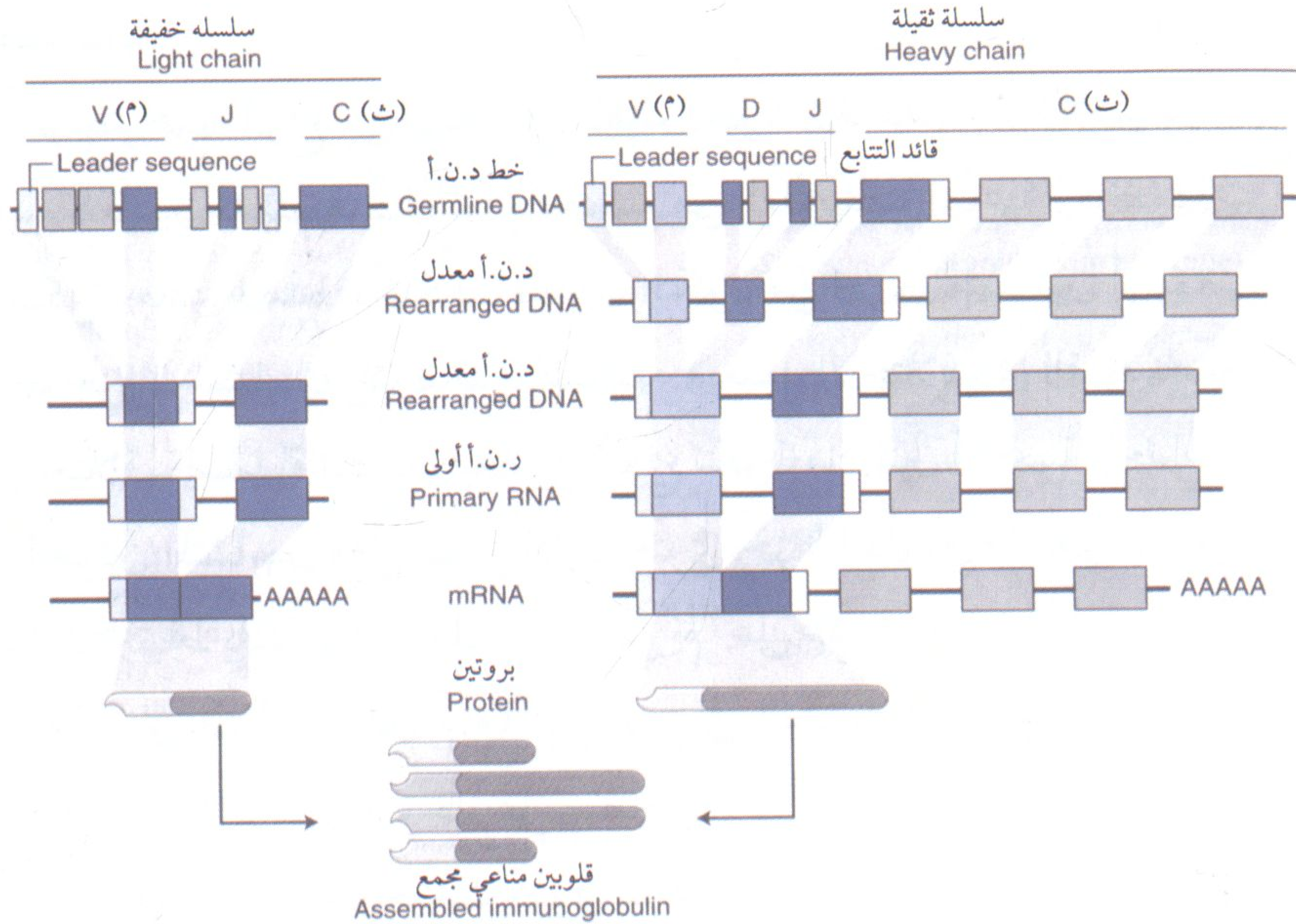
كيف يمكن للجهاز المناعي الاستفادة من هذه الخاصية؟ يمكن شرح ذلك بمعادلة حسابية. بما أن الجزءالرابط من الأجسام المضادة يتكون من الأجزاء المتغيرة في السلسلة الثقيلة والخفيفة فنجد أن عدد القلوبينات المناعية المختلفة التي يمكن إنتاجها تربو على $١٠^{٦}$x٣٠٤ (٣٢٠x٥٣٠ , ١٠) ويزيد هذا العدد من إمكانية حدوث ارتباطات متعددة بين الأجزاء المكونة للقلوبين المناعي.



(ملحوظة جانبية ٢, ٤).

إنتاج الجزء المتغير في السلسلة الخفيفة (كابا ولامبدا)

لإنتاج الجزء المتغير في السلسلة الخفيفة من نوعية كابا يوجد ٤٠ جين متغير يمكنها الاتحاد مع إحدى الأنواع الخمس المختلفة من الجين الرابط (٥x٤٠=٢٠٠). بالنسبة لإنتاج الجزء المتغير من السلسلة الخفيفة من نوعية لامبدا يوجد ٣٠ جين متغير يمكنها الارتباط مع أحد الأنواع الأربعة المختلفة من الجين الرابط (٤x٣٠=١٢٠) ولأن هذا الارتباط غير منتظم فيمكن بهذه الطريقة إنتاج ٣٢٠ سلسلة خفيفة مختلفة (مجموع الكابا واللامبدا) ٣٠٤.



الشكل رقم(٣ , ٤) إنتاج السلاسل الثقيلة والخفيفة للقلوبين المناعي. التنوع في الجزء المتغيرللقلوبين المناعي يحدث نتيجة إعادة ترتيب الـ د. ن. أ. تكون جينات السلسلة الخفيفة (صبغة وراثية ٢) أو (صبغة وراثية ٢٢) أوجينات السلسلة الثقيلة (صبغة وراثية ١٤) المواد الأساسية. لتكوين سلسلة خفيفة يرتبط واحد من (٣٠) أو (٤٠) جين بواحدة من ٤ أو ٥ حلقات رابطة وقطعة واحدة ثابتة. لتكوين سلسلة ثقيلة يرتبط واحد من (٥٦) جين ثقيل متغير بواحدة من عدة حلقات متغيرة وحلقات ربط بالإضافة إلى قطعة واحدة ثابتة. تتجمع هذه الببتايدات في جهاز (قولجي).



(ملحوظه جانبية ٣ , ٤).

إنتاج الجزء المتغير من السلسلة الثقيلة:

توجد ثلاثة جينات منوطة بإنتاج السلسلة الثقيلة. فيتحد واحد من ٦٥ جين متغير مع واحد من ٢٧ جين متفرق وواحد من ستة جينات اتصال (٦x٢٧x٦٥=١٠,٥٣٠ سلسلة ثقيلة مختلفة).

المنطقة الثابتة

توجد خمسة أنواع من السلاسل الثقيلة (ميو، دلتا، قاما، ألفا و إبسيلون). وكل الناس العاديين لديهم هذه الأنواع الخمسة من القلوبينات المناعية ومعظمها يتواجد في شكل أحادي وهذه الأشكال الأحادية تتكون من جزئين متشابهين أو بمعني آخر يوجد جزءان متشابهان للارتباط بالمستضد. ويعتمد الاختلاف في القلوبينات المناعية على اختلاف السلسلة الثقيلة، فبعض الأنواع تتكون من اثنين أو خمسة وحدات متصلة من الجزئين المتشابهين فعلى سبيل المثال يحتوي جزءا القلوبين المناعي «أ» على أربعة أجزاء للارتباط بالمستضد والقلوبين المناعي"م" على عشرة أجزاء.

القلوبين المناعي م (ق.م.م) أثقل نوع في القلوبينات المناعية ويصل وزنه إلى ٠٠٠,٠٠٠,١ دالتون ويوجد على سطح خلايا "ب" في شكل أحادي أو في الدم في شكل خماسي. خمسة وحدات تحتوي كل واحدة على سلسلتين ثقيلتين وسلسلتين خفيفتين ومرتبطة بثنائي سلفايد وسلسلة رابطة. ويكون ق.م.م ٦٪ إلى ٨٪ من النسبة الكلية للقلوبينات المناعية.

القلوبين المناعي ج (ق.م.ج) يتواجد على سطح الخلايا في الدم و الإفرازات في شكل أحادي. (٢سلسلة ثقيلة (قاما)، ١سلسلة خفيفة) وينقسم القلوبين المناعي في الإنسان إلى أربعة أنواع ق.م.ج١، ق.م.ج٢، ق.م.ج٣ و ق.م.ج٤ والسلاسل الثقيلة في هذه الأنواع هي قاما١، قاما٢،قاما٣ وقاما٤. يكون ق.م.ج حوالي ٧٢٪ إلى ٨٠٪ من القلوبينات المناعية.

القلوبين المناعي د (ق.م.د) له شكل أحادي مثل ق.م.ج وتركيزه في الدم قليل جدا (أقل من ١٪) ويوجد على سطح خلايا "ب". (الجدول رقم ١ , ٤).

القلوبين المناعي أ (ق.م.أ) يوجد في شكل أحادي وشكل ثنائي وغالبا ما يرتبط بالأنسجة المخاطية والإفرازات. وقد تم التعرف على نوعين ق.م.أ١ و ق.م.أ٢ وكلاهما يوجد في شكل أحادي أو ثنائي.

ويتكون ق.م.أ الإفرازي من جزئين أحاديين مرتبطن بسلسلة رابطة وبذلك يظهر

في شكل ثنائي. وتفرز الأنسجة الطلائية الجزء المفرز وهذا يمهد لإفراز ق.م.أ من الأنسجة الطلائية إلى الإفرازات المخاطية ويوفر حماية للقلوبين من الإنزيمات المحللة، فالشكل الثنائي أكثر مقاومة للإنزيمات من الشكل الأحادي وتلك الخاصية هامة حتى يتمكن ق.م.أ من أداء مهمته في الإفرازات المختلفة مثل اللعاب والدموع وحليب الثدي وإفرازات الجهاز الهضمي. ويكون الشكل الأحادي ق.م.أ١ حوالي ٩٠٪ من ق.م.أ في الدم. ويتواجد الشكل الإفرازي في السوائل المفرزة فوق الحجاب الحاجز مثل اللعاب والدموع وإفرازات الأنف والرئة والحليب. ويكون ق.م.أ٢ ١٠٪ من ق.م.أ في المصل ويكون النوع الإفرازي من ق.م.أ٢ غالبية القلوبين أ في الجهاز الهضمي. ويكون ق.م.أ ١٣٪ إلى ١٩٪ من القلوبين في المصل.

ويتم إنتاج كميات كبيرة من ق.م.أ على سطح الأنسجة المخاطية في الجهاز الهضمي وهو الأكثر إنتاجا بالمقارنة مع القلوبينات المناعية الأخرى.

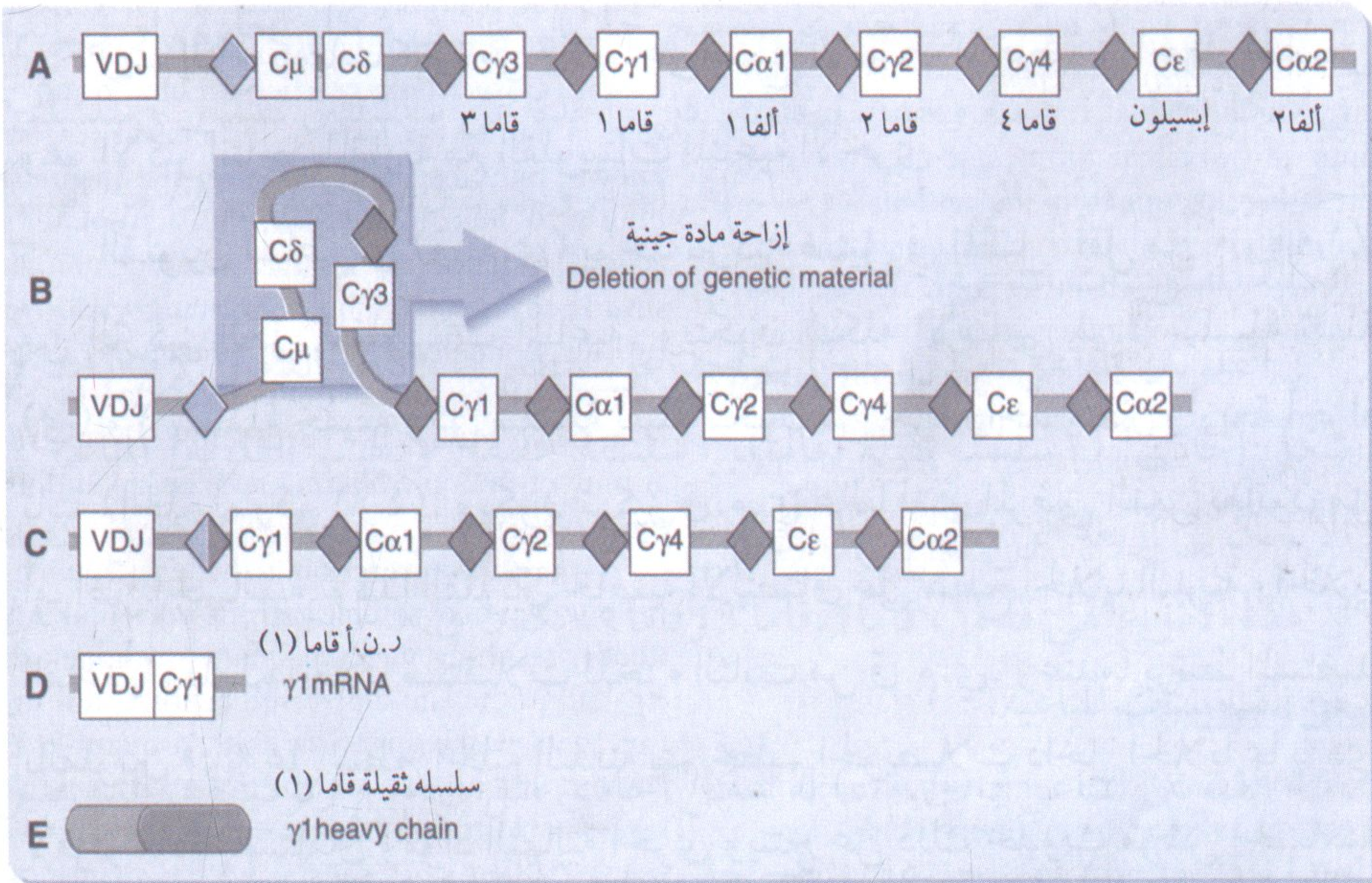
القلوبين المناعي ي (ق.م.ي) يوجد بتركيز ضئيل في المصل. أقل من ٠,٠٠١٪ من التركيز الكلي للقلوبينات المناعية. ويتكون شكله الأساسي من١ سلسلة ثقيلة (ي) و٢ سلسلة خفيفة وكل سلسلة ثقيلة تتكون من جزء واحد متغير وأربعة أجزاء ثابتة (الجدول رقم ١ , ٤). ويكون تركيز ق.م.ي عالياً لدى المرضى الذين يعانون من أمراض الحساسية. ولهذا القلوبين خاصية الالتصاق على سطح الخلايا البدينة والخلايا القاعدية، فلهذه الخلايا مستقبلات للجزء الثابت من ق.م.ي. وعندما يرتبط المستضد بالقلوبين «ي» على سطح الخلية البدينة يتم تحطيم الحويصلات داخل الخلايا مما يؤدي لإفراز مادة الهستامين ومواد التهابية أخرى وينتج عن ذلك حدوث مرض الحساسية المباشرة من النوع الأول.

درجات إضافية في تنوع القلوبينات المناعية

إحداث التنوع في الأجزاء المتغيرة من القلوبينات المناعية يؤدي لإمكانية التعرف على عدد كبير من عالم المستضدات، فخلية واحدة من نوعية "ب" تنتج قلوبين مناعي

من نوعية واحدة محدودة لمستضد محدد ولكن خلايا "ب" تملك خاصية تغيير نوعية القلوبين المناعي الذي تفرزه.

الشكل رقم (٤ ,٤) ."خاصية تغيير النوع" . ونسبة لأن الجهاز المناعي يقوم بالدفاع عن الجسم ضد الميكروبات فيمكن اعتبار القلوبينات المناعية بمثابة الصواريخ التي تحطم الهدف. وتشبه الأجزاء المتغيرة في القلوبينات المناعية رؤوس الصواريخ، فالخلية من نوع "ب" تنتج نوعاً واحداً من القلوبينات المناعية. ويمكن وضع رأس الصاروخ على عدة أنواع من قواعد الصواريخ التي يمثلها الجزء الثابت من القلوبين المناعي وعليه فوجود خاصية التغيير تتيح للقلوبين المناعي أو الجسم المضاد إحداث عدة أنواع من التفاعلات المناعية.



الشكل رقم(٤ ,٤). تغيير النوع. مستحثات خلايا «ت» (م.خ٤، إنترفيرون (قاما) وم خ٥) توجه خلايا «ب» لتغيير نوع القلوبين المناعي في هذا الشكل (ب) تمت إزاحة الأجزاء الثابتة (قاما ٣ ودلتا وتم الارتباط بجزء ثابت (قاما ١) وذلك يتم إنتاج قلوبين مناعي ج١.

وهنالك إمكانية حدوث تغيرات إضافية تزيد من تنوع الأجسام المضادة، فعندما يتم تنشيط خلايا "ب" في الاستجابة المناعية الأولية فلا تتحول جميع الخلايا لخلايا بلازمية تبدأ في إنتاج القلوبينات المناعية ثم تتلاشى تدريجيا وتموت، فبعض خلايا "ب" يتم الاحتفاظ بها وتصبح خلايا ذاكرة. وعندما يتم تنشيطها بنفس المستضد تقوم بإحداث تغيير نوعي أثناء تكاثرها. وهذه الخاصية تعرف بطفرة السومات العالية وتؤدي لإنتاج قلوبينات مناعية أكثر دقة في التفاعل مع المستضد، هذه الخطوة تعرف بنضوج قابلية التفاعل. ويمكن تلخيص التنوع في القلوبينات المناعية على النحو التالي:

• التنوع المعتمد على الجزء الثابت من القلوبين المناعي وهذا يشمل كل الأنواع مثل ق.م.ج، ق.م.ج٢ وهكذا. وهذا يعتمد على الجزء الثابت (قاما) ويتم إنتاجه عند كل إنسان.

• التنوع المعتمد على الجينات الوراثية وذلك يشمل السلاسل الثقيلة والخفيفة. وعلى سبيل المثال إذا كانت هنالك عشرة جينات مختلفة في مجموعة من الناس محددة، فالفرد من هذه المجموعة تكون لديه جينان إثنان واحدة موروثة من الأب والأخرى من الأم.

• التنوع المعتمد على الجزء المتغير في الجسم المضاد (الجزء الذي يتحد مع المستضد) وهذا التنوع يوجد بين جزيئات الجسم المضاد من نفس النوع، فمثلاً هناك عدة أجسام مضادة من نوعية "ج" تتشابه في الجزء الثابت والجزء الموروث ولكنها تختلف في الجزء المتغيرالذي يرتبط بالمستضد. ومع ذلك فالقانون الأساسي لكل خلايا "ب" هو أن كل خلية تنتج أجساماً مضادة من نوعية واحدة في الوقت الواحد.

إقصاء الجينات

على الرغم من أن الإنسان يورث جينات القلوبينات المناعية من الوالدين إلا أن الخلية "ب" الواحدة تحتوي على نوعية واحدة من الجزء المتغير من السلسلة الثقيلة والخفيفة أو بمعنى آخر يتم إقصاء باقي الجينات، وكلاهما يقع في نفس الكروموسوم

المزدوج إما من جهة الأب وإما من جهة الأم. وهذه الخاصية تسمى إقصاء الجينات.

تفاعلات الأجسام المضادة والمستضدات

تفاعلات الأجسام المضادة والمستضدات تعتبر من أكثر التفاعلات الكيمائية دقة ويمكن التعبير عنها بالمعادلة: جسم مضاد + مستضد مركب جسم مضاد/ مستضد.

فالملاحظ من هذه المعادلة أن هذا التفاعل في اتجاهين. وتعرف قوة الارتباط بالقابلية. ويبين قانون الجسم والحركة توازن القابلية:

ك= ك١ = جسم مضاد/ مستضد

ك د (مستضد) . (جسم مضاد)

حيث إن ك أ = ك

ك د ك

ويعبر عن متوسط توازن قابلية الارتباط (ك) باللتر/ مول ويمكن حسابها بالمعادلة

ك= ______١______

مستضد (غير مرتبط)

فهذا المتوسط الثابت (ك) هو الذي يعبر عنه المتخصصون في المناعة بالقابلية للارتباط. وتظهر القلوبينات الناعية درجات متفاوتة لقوة الارتباط ($١٠^{-٤}$_ $١٠^{-١٤}$) مع وجود معظم الأجسام المضادة في الحيز $١٠^{-٥}$ _ $١٠^{-٧}$. ويعتبر ارتباط المستضد بالجسم المضاد من أسرع التفاعلات الكيميائية ولا تفوقها إلى سرعة الذوبان بعشر درجات والتي تقدر في حدود $١٠^{٩}$ لتر/ جزيئ/ ثانية. وتتراوح مواقع ارتباط القلوبين المناعي من اثنين بالنسبة للقلوبينات الأحادية الشكل إلى أربعة في القلوبين المناعي أ (ق.م.أ الإفرازي) إلى عشرة في القلوبين المناعي "م" (ق.م.م الخماسي الشكل). وتستعمل كلمة (أفيديتي) لوصف مجمل قوة الارتباط لمواقع الارتباط المتعددة في الجسم المضاد.

يطلق لفظ التفاعل الترسيبي لوصف ارتباط المستضدات الذائبة مع الأجسام المضادة الذائبة في المصل، حيث يظهر التفاعل في شكل ترسيب. وبالرغم من أن هذا التفاعل اكتشف في أواخر القرن التاسع عشر إلا أنه لم يتمكن العلماء من قياس تركيز الأجسام المضادة في هذا التفاعل حتى عام ١٩٣٠م. ولفهم آلية هذا التفاعل يجب فهم التفاعل الكمي الترسيبي.

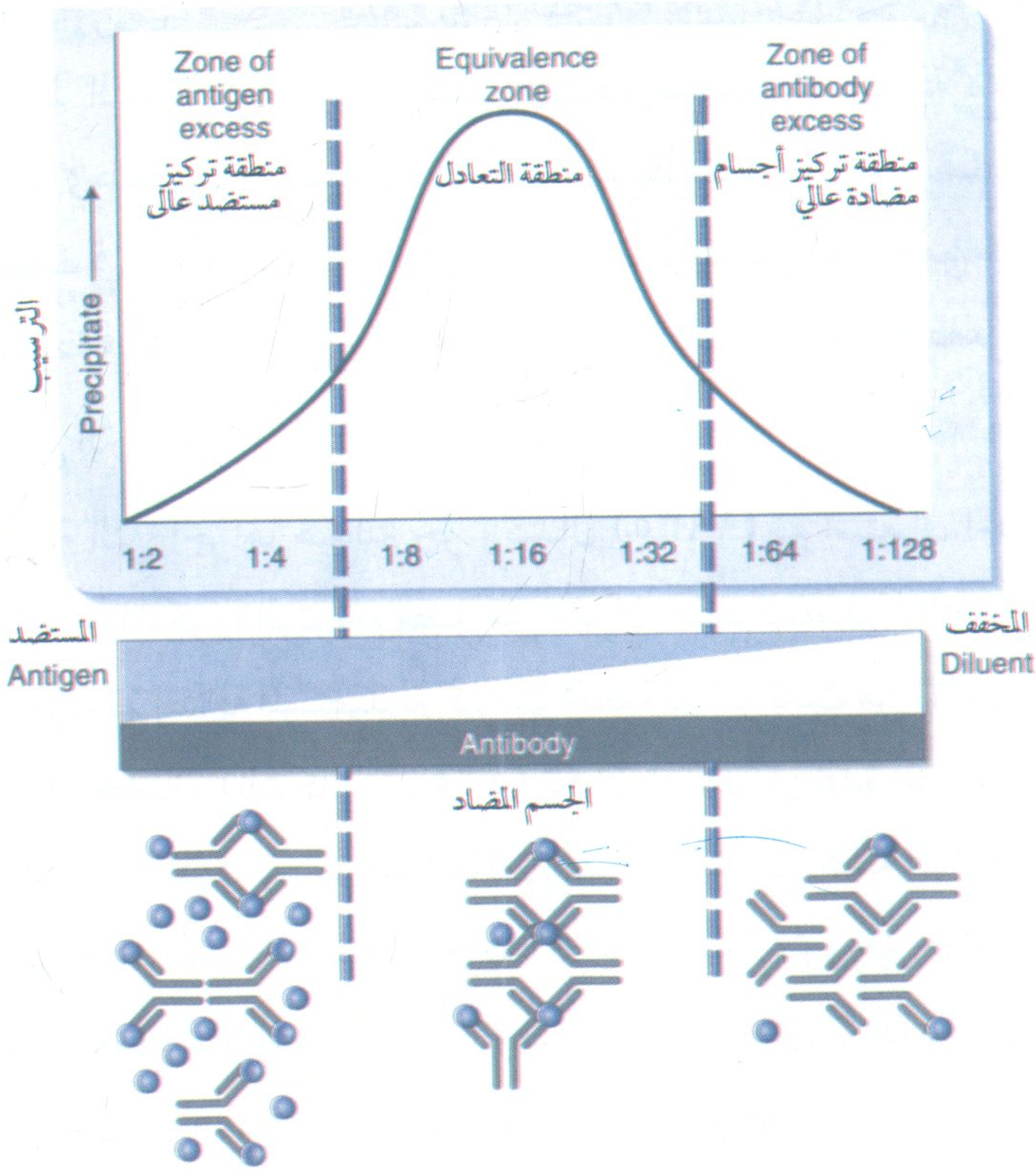
في التجربة التي أجراها هيدلبيرجر وكندال (١٩٣٥) تم استعمال الجدار متعدد السكريات لبكتيريا المكورة الرئوية ومصل من حيوان مطعم كمصدر للأجسام المضادة، ففي هذه التجربة تم إضافة المستضد بتركيزات مختلفة لتركيز ثابت من الأجسام المضادة وتم وضعها في حضانة.(الشكل رقم٥ , ٤) تكون ترسب في عدة أنابيب وتم فصله بواسطة جهاز الطرد المركزي. ثم قام العالمان بعد ذلك بقياس كمية النتروجين الكلي. وحيث إن المستضد مكون من مادة سكرية ولا يحتوي على نتروجين فكل النتروجين الذي تم قياسة مصدره الأجسام المضادة. وقد أثبتت هذه التجربة أن الأجسام المضادة بروتينات وأن الأجسام المضادة ترتبط بالمستضدات بطريقة يمكن رصدها وقياسها. وتتحكم درجة الارتباط في تكون شبكة ترسيب يمكن بتحليلها وصف ثلاثة مناطق محددة في رسم الانحناء للترسيب الكمي.

منطقة وجود تركيز أعلى للمستضد:

في هذه المنطقة يكون حجم المركب الناتج من ارتباط الأجسام المضادة بالمستضد صغيراً جداً حيث لا يمكنه إحداث ترسيب.

منطقة التساوي في التركيز (التوازن):

تتكون في هذه المنطقة معظم الترسيبات في المنحنى، وهي كبيرة الحجم ويمكن رصدها بالعين المجردة. وبناء على هذه الخاصية تكمن معظم أساسيات التفاعلات المناعية.



الشكل رقم(٥ , ٤). منحني الترسيب الكمي. يتم تخفيف المستضد بمحلول ملحي خفيف (١:٢، ١:٤، وهكذا) في أنابيب. تضاف كمية ثابتة من الأجسام المضادة لأنابيب الاختبار. بعد فترة حضانة وجيزة يلاحظ تكون معاقد ترسيبات عالية من الأنابيب في منطقة التعادل. في منطقة ترسيب الأجسام المضادة أو المستضد العالية تتكون معاقد صغيرة لا تترسب.

منطقة وجود تركيز أعلى للأجسام المضادة:

في هذه المنطقة لا يوجد مستضد كافٍ لإحداث ترسيب والنتيجة النهائية هي حدوث مركبات ذائبة.

مبدأ منحنى الترسيب الكمي ينطبق على كل التفاعلات بين المستضدات والأجسام المضادة ويعتبر المبدأ الأساسي لمعظم الاختبارات الإكلينيكية الحديثة.

في بعض الأحيان يكون التفاعل متواسط بالقلوبينات المناعية مباشرة وفي أحيان أخرى يمهد ارتباط الجسم المضاد لتفاعل مكونات أخرى في الجهاز المناعي.

نوعية القلوبين المناعي هامة حيث إنها تحدد نتيجة التفاعل، فالأنواع ذات الوزن الكبير مثل القلوبين المناعي م (ق.م.م) تتواجد داخل الأوعية الدموية، بينما الأنواع ذات الوزن الجزيئي الصغير مثل القلوبين المناعي "ج" و "ي" يمكنها الخروج من الأوعية الدموية إلى الأنسجة. القلوبين المناعي ج (ق.م.ج) هو الوحيد الذي يمكنه اجتياز المشيمة والدخول إلى الدورة الدموية في الجنين، فالقلوبين المناعي ج الذي تنتجه الأم يعطي مناعة أولية للمولود حتى ينمو لديه الجهاز المناعي في حوالي ستة أشهر.

القلوبين المناعي أ (ق.م.أ) يتم دخوله إلى الأغشية الطلائية حيث يكتسب بروتين إفرازي يمهد إفرازه في اللعاب والدموع وحليب الأم والإفرازات المخاطية. والقلوبين المناعي (أ) هام جدا في الوظائف المناعية في الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي وأيضا يوفر حماية مناعية للمواليد الرضع.

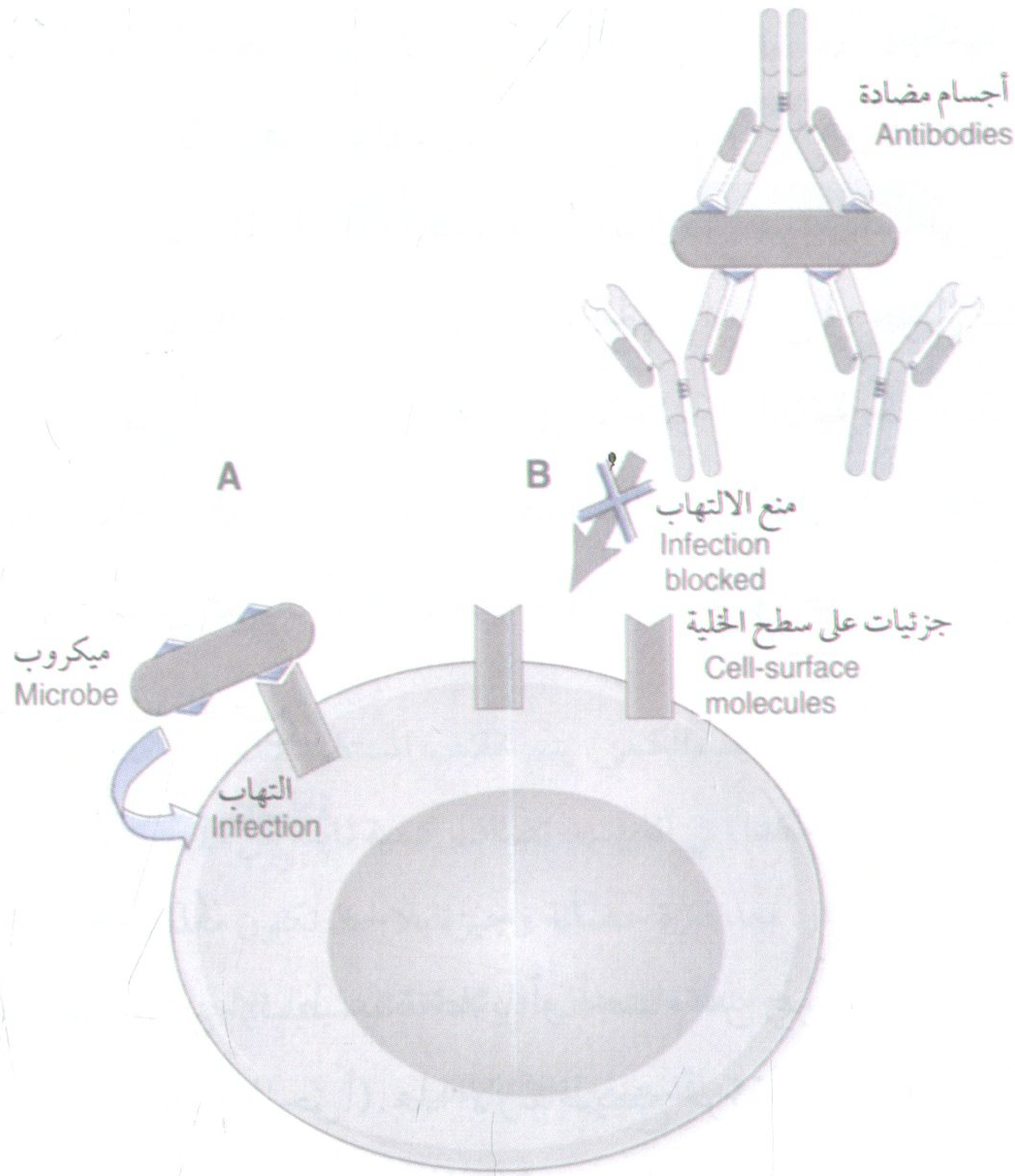
الآثار المباشرة للأجسام المضادة

التراص (التلازن):

التراص عبارة عن ارتباط عدة خلايا أو أجسام عن طريق ربط الأجسام المضادة لمستضدات على سطحها (الملحق أ). هذا الارتباط يمنع حركة أو نشاط الخلايا الطبيعي (مثل الميكروبات) وبذلك تصبح أكثر قابلية للتحطيم والإزالة بواسطة الخلايا البلعمية. التماسك يكون أكثر فعالية بأنواع الأجسام المضادة التي تحتوي على عدة نقاط للارتباط بالمستضد مثل القلوبين أ الإفرازي (٤ نقاط ارتباط) والقلوبين المناعي م (عشر نقاط ارتباط).

التحييد:

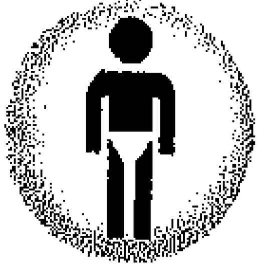
في بعض الأحيان عند ارتباط الجسم المضاد بمستضد ذائب أو ميكروب يؤثر ذلك الارتباط على تركيبة المستضد أو الميكروب وبذلك لا يتمكن من الارتباط أو الالتصاق بالخلايا.(الشكل رقم٦ ,٤) هذا الارتباط يؤثر على التصاق الميكروب أو السموم بالخلايا فبذلك لا تتمكن من الدخول وإحداث التلف. هذا التفاعل يسمى تحييد. والقلوبين المناعي "ج" و "أ" يؤديان هذه الخاصية بفعالية عالية.



الشكل رقم(٦ , ٤). الجسم المضاد المحيد. ارتباط جزيئات من الميكروب مع جزيئات على سطح الخلايا يؤدي للعدوى. الأجسام المضادة الموجهة ضد جزيئات الميكروب تمنع ارتباطها بخلايا الجسم وبذلك تمنع حدوث العدوى.

الآثارغير المباشرة للأجسام الضادة

في بعض الأحيان لا تؤدي الأجسام المضادة إلى إحداث تفاعل تراص أو تحييد وإنما تؤدي إلى تنشيط جزيئات مثل بروتينات المتممة أو خلايا مثل الخلايا البلعمية أو الخلايا الطبيعية القاتلة أو الخلايا البدينة.



(حالة مريض ٢ , ٤)

ڤيرا. ن. امرأة تبلغ من العمر خمسين عاماً ولديها هبوط في نشاط الغدة الدرقية وإسهال مزمن. وقد كانت تشكو من التهاب متكرر بالجيوب الأنفية والتهابات بالجهاز التنفسي وقد أدخلت المستشفى في العام الماضي نتيجة التهابات في الرئة من ميكروب المتكورة العنقودية الرئوية.

ما هو السبب المحتمل لهذه الأمراض؟

- ربما تكون لدى المريضة متلازمة قصور المناعة المتعددة (CVI) تبدأ أعراض هذا المرض عند البالغين، ويعاني هؤلاء المرضى من التهاب الجيوب الأنفية المتكرر والتهابات بالجهاز التنفسي أكثر أنواع الميكروبات التي تصيب هؤلاء المرضى هي المتكورات العنقودية الرئوية وميكروب الإنفلونزا الدموية.بالإضافة إلى ذلك يعاني هؤلاء المرضى من أمراض المناعة الذاتية وسرطان الخلايا الليمفاوية.

ويكون معدل خلايا (ب) طبيعي لديهم ولكن ربما لا تكون لديهم خلايا بلازمية من النخاع العظمي وبالتالي لا توجد لديهم أجسام مضادة. بالإضافة إلى ذلك يعاني هؤلاء المرضى من قصور في وظائف خلايا (ت)فتنتج هذه الخلايا كميات قليلة من مستحث الخلايا -٢ (م. خ. ٢) ومادة الإنترفيرون - قاما بالمقارنة مع الأصحاء.

تنشيط المتممة:

عند ارتباط القلوبينات المناعية "ج" و "م" بالمستضد يمكنها تنشيط المتممة بالطريقة التقليدية وذلك بالإرتباط بالبروتين الأول للمتممة (م١). القلوبينات المناعية "أ" و "د" و "ي" لا يمكنها الارتباط بالبروتين الأول للمتممة وبذلك لا يمكنها تنشيط المتممة بالطريقة التقليدية، فالبروتين الأول للمتممة (م١) يرتبط بالجزء الثابت في القلوبينات المناعية "ج١"، "ج٢" و "م" المرتبطة بالمستضد. بالنسبة للقلوبين المناعي ج، فبروتين المتممة ١ (م١) لابد أن يرتبط بجزئين من هذا القلوبين حتى يمكن تنشيطه. بالنسبة للقلوبين المناعي الخماسي م (ق.م.م) فيمكنه تنشيط (م١) مباشرة نسبة لأنه يحتوي على خمس مناطق ثابتة في تركيبه. تنشيط البروتين الأول بهذه الطريقة يمكنه تنشيط كل بروتينات المتممة بالتوالي بالطريقة التقليدية. ويشبه هذا التفاعل طريقة تنشيط المتممة عند طريق اللاكتين.

الأجسام المضادة "ج١" و "ج٣" و "م" تتعرف على المستضد وهذا يؤدي إلى تغيير في تركيب الجزء الثابت عند مفصل القلوبين المناعي، فيرتبط م١ بمنطقة المفصل في الجسم المضاد وبذلك يتم تنشيطه. وبوجود أيون الكالسيوم، فإن جزئ من البروتين الأول (كيو) يحفز تنشيط باقي أجزاء البروتين الأول (ر) و (س) فيؤدي ذلك لإنتاج إنزيم لتنشيط البروتين الثاني والرابع للمتممة (م٢، وم٤) ويسمى الإنزيم المحول (م٤ / م٢) (الشكل رقم ٧, ٤)

مستضد + جسم مضاد ← مركب (مستضد وجسم مضاد).

مركب (مستضد وجسم مضاد) + م١ (كيو) ← مركب (مستضد وجسم مضاد) وم١ (كيو)

كالسيوم + م ١ (ر) و م١ (س) ← مركب (مستضد وجسم مضاد) و م (كيو، ر، س)

أو

مركب (مستضد وجسم مضاد) وم (س)

• تنشيط بروتين المتممة الرابع (م٤):

مركب م ١(كيو، ر، س) يقسم م٤ إلى جزء صغير (م٤أ) وجزء كبير (م٤ب). فيلتصق الجزء (م٤بالغشاء الخارجي للميكروب.

• تنشيط بروتين المتممة الثاني (م٢):

يقسم المركب م١ (كيو، ر،س) البروتين الثاني (م٢) إلى جزء صغير (م٢أ) وجزء كبير (م٢ب) ويلتصق ذلك الجزء بالبروتين الرابع (م٤ب).

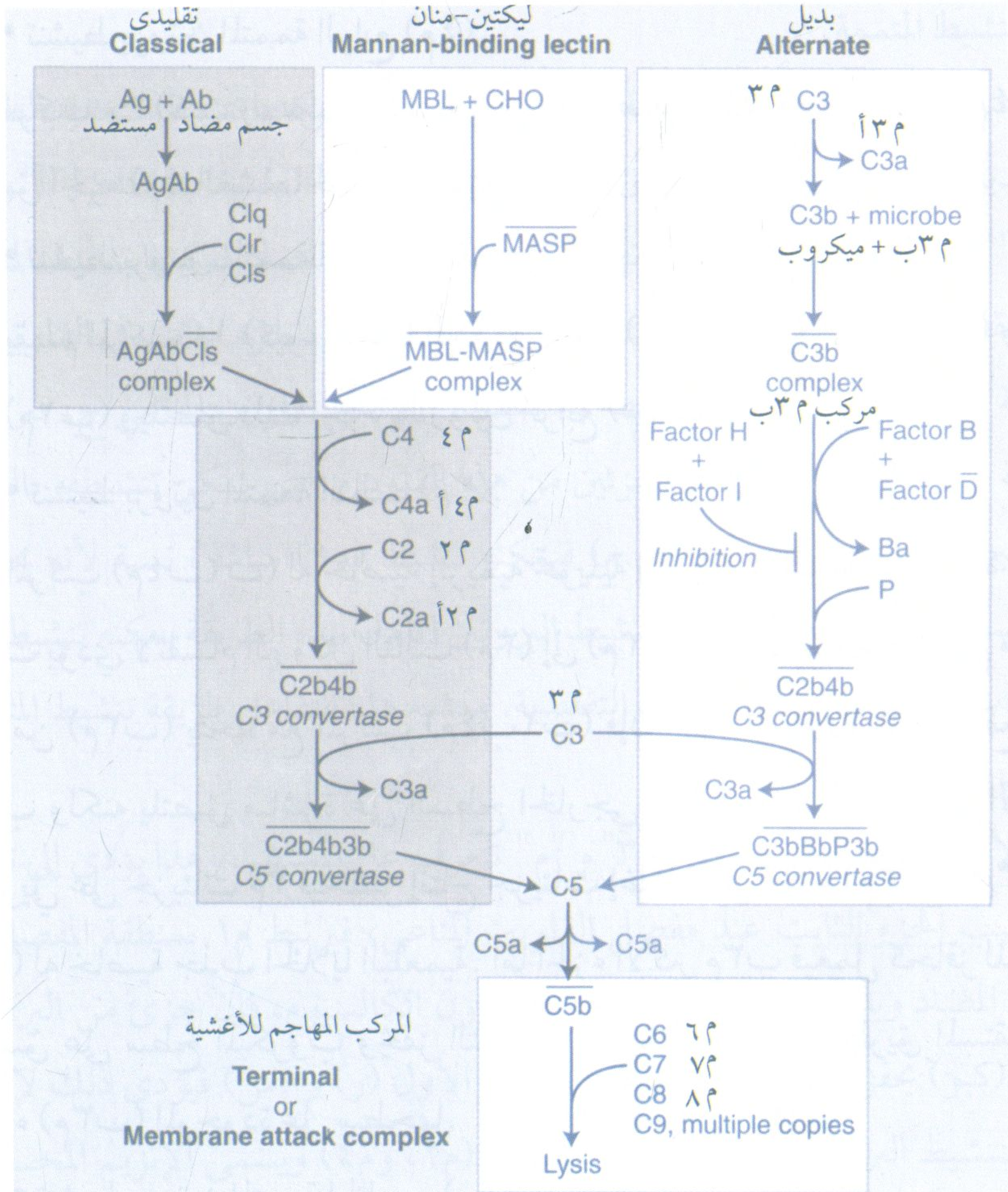
• تنشيط بروتين المتممة الثالث (م٣):

المركب (م٤ب٢ب) له خاصية إنزيمية تحويلية وقد تكون نتيجة تنشيط م٤ و م٢ ولذلك يؤدي لانقسام البروتين الثالث (م٣) إلى (م٣أ) و (م٣ب). وعلى الرغم من أن جزء من (م٣ب) يتحد مع المركب (م٤ب٢ب) فإن الجزء الأكبر لا يلتصق مع هذا المركب ولكنه يلتصق مباشرة على السطح الخارجي للميكروب. فيعمل هذا الإنزيم التحويلي على جزيئات م٣ فيحضر إنتاج جزيئات إضافية من الجزء (م٣أ) و (م٣ب). (م٣أ) له خاصية جذب الخلايا البلعمية. أما الجزء الأكبر م٣ب فيعمل كحافز للبلعمة فيلتصق على سطح الميكروب ويحفز التصاق الخلايا البلعمية عن طريق المستقبلات للجزء (م٣ب) الموجودة على سطحها.

• تنشيط بروتين المتممة الخامس (م٥)

اتحاد (م٤ب٢ب) و (م٣ب) يؤدي لإنتاج مركب (م٤ب٢ب٣ب) وهو إنزيم له خاصية تحويل وتنشيط م٥.

هذه الإنزيمات والجزيئات تسرع بتحطيم الميكروبات عن طرق تكوين المركب المهاجم للأغشية (الفصل الثالث) على سطح الميكروب بالإضافة إلى زيادة فعالية البلعمة نتيجة إنتاج تركيز عالي من الجزء (م٣ب) والذي يلتصق على سطح الميكروب.



الشكل رقم(٧, ٤). مسار المتممة التقليدي. تسمى بروتينات المتممة بحروف وأرقام. (م١، م٢ وهكذا). ترتبط هذه البروتينات مع بعضها أو تنقسم عند تنشيطها. وجود خط على الحرف يعني نشاط إنزيمي. يتم تنشيط المتممة عبر المسار التقليدي عند ارتباط أجسام مضادة مع مستضدات مما يؤدي لتغيير من الجسم المضاد فيتم تنشيط البروتين الأول (م١) يعقب ذلك تنشيط وانقسام (م٢) و(م٤) والتي تكون مركباً يؤدي لتنشيط وانقسام (م٣) إلى (م٣ أ) و(م٣ ب) يتبع ذلك تنشيط (م٥) ومن ثم بقية بروتينات المتممة حتى تكوين المركب المهاجم للأغشية.

• زيادة فعالية البلعمة:

التصاق (م٣ب) على سطح الميكروب يزيد من فعالية البلعمة وذلك بتفاعل الخلايا البلعمية عن طريق مستقبلات للجزء (م٣ب) على سطحها. وهذه الخاصية من أهم الوسائل الدفاعية في الجسم. فالتصاق الجسم المضاد بالمستضد يزيد من فعالية بلعمة الجزء الذي يلتصق به وتسمى هذه الخاصية زيادة فعالية البلعمة.(الفصل الثالث) فالخلايا البلعمية الكبيرة (خ.ب.ك) وخلايا "ب" لها مستقبلات للجزء الثابت من الجسم المضاد، فعند التصاقه بالمستضد يحدث تغيير يسمح بالتصاق الخلايا البلعمية. وبناء على ذلك فالمستقبلات على الخلايا لا تلتصق بالأجسام المضادة غير المرتبطة بمستضد.(الشكل رقم ٨ , ٤) فعند التصاق الخلايا البلعمية يتم إحتواء المستضد (ميكروب أو خلية) وابتلاعه داخل الخلية البلعمية. هذه الخطوة تؤدي لتنشيط الخلية البلعمية وزيادة فعالية البلعمة. القلوبينات المناعية "م" و "ج١" تمتاز بخاصية زيادة البلعمة عند إرتباطها بالمستضدات.

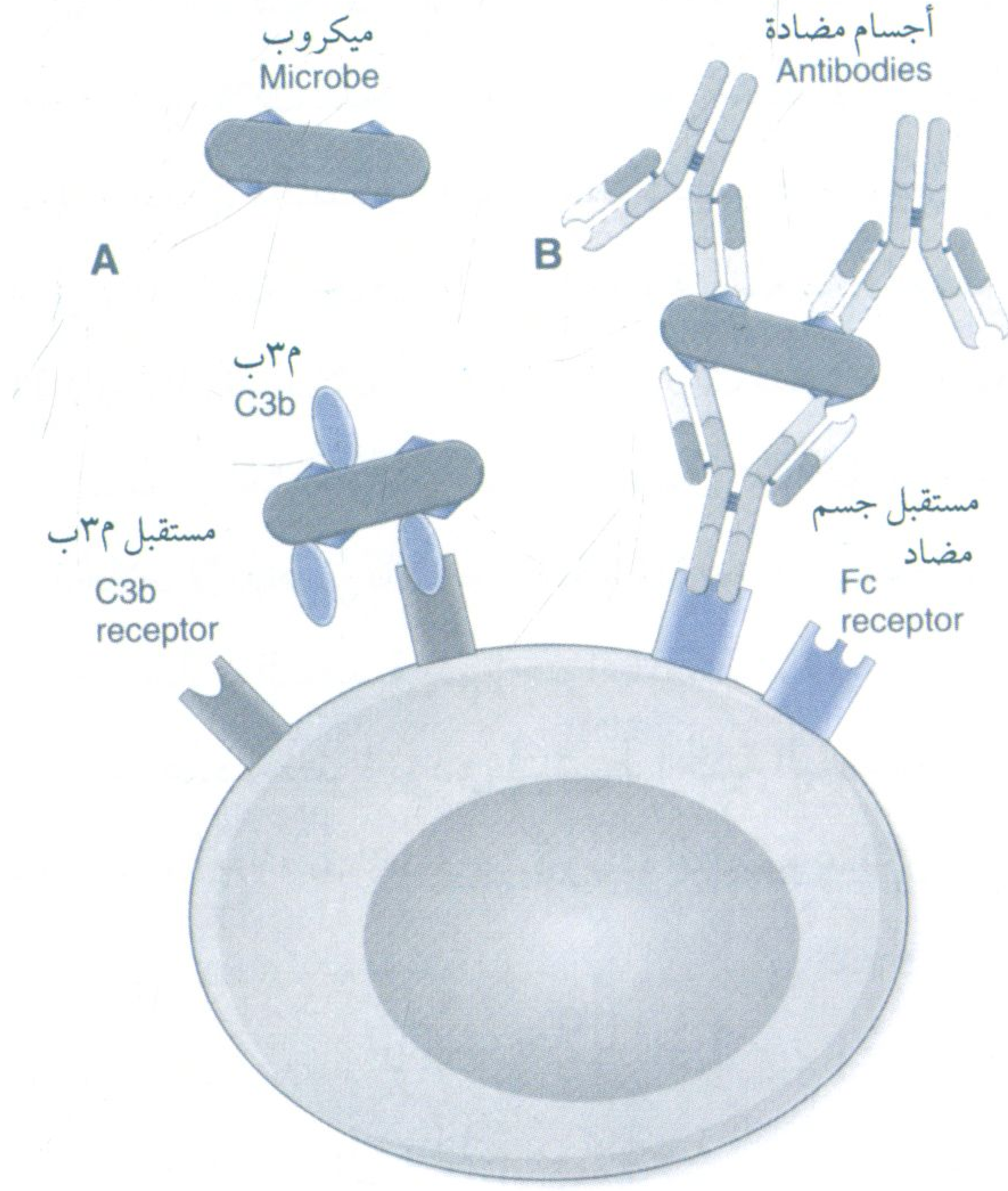
تركيب خلايا «ت»

يتكون مستقبل المستضد على الخلية من نوعية "ت" (خلايا "ت") من ببتيدات مزدوجة (ألفا وبيتا) أو (قاما ودلتا) وكل ببتايد يتكون من جزء متغير وجزء ثابت تتحكم في تكوينه جينات (وكروموسومات) محددة وهي مختلفة عن الجينات التي تتحكم في نوعية القلوبينات المناعية، فخلايا "ت" المختلفة تحمل على سطحها إما نوعية ألفاوبيتا وإما قاما ودلتا ويتم تحديد ذلك من المراحل الأولى من تطور خلايا "ت".

التركيب الأساسي

الجزء الملتصق بالغشاء من الببتايد (ألفا وبيتا) أو (قاما ودلتا) يمثل الجزء الأساسي من مستقبل المستضد على خلايا "ت". بالإضافة إلى ذلك فهنالك عدة جزيئات مسؤولة عن تثبيت مستقبل المستضد بباقات التمييز ٤ و ٨ وإرسال إشارة التنشيط عند ارتباط الجزء المتغير من المستقبل بالمستضد المناسب (مركب ب.ت٣) وباقة التمييز ٣ (ب.ت.٣) دائماً مرتبطة بمستقبل المستضد. وعلى عكس الأجسام المضادة التي يمكنها الارتباط بالمستضد الذائب، فإن مستقبل المستضد على خلايا "ت" لا يمكنه ذلك إلا بعد تفكيك ببتيدات المستضد الكبيرة عن طريق إنزيمات ومن ثم عرضها على سطح

الخلية في شكل ببتايد ملتصق بمركب التوافق النسيجي (م.ت.ن)



الشكل رقم (٨ , ٤). تحفيز البلعمة. الميكروبات التي يتم التعرف عليها بواسطة المناعة الطبيعة (المتممة) أو المكتسبة (أجسام مضادة) ربما تنجو من التحلل حسب طبيعة جدارها الخارجي. المحفزات مثل (م٣ ب) أو الأجسام المضادة عندما يرتبط بالميكروب تحفز عملية البلعمة بدرجة كبيرة مستقبلات المتممة (م م١، م م٢، م م٣ أو م م٤) متواجدة على أسطح العديد من الخلايا فترتبط بالبروتين (م٣ ب)الملتصق على سطح الميكروب فتتم بلعمته وتحطيمه في الحويصلات. الأجسام المضادة أيضاً تحفز البلعمة فتوجد مستقبلات أجسام مضادة على سطح الخلايا.

الجزء المتغير

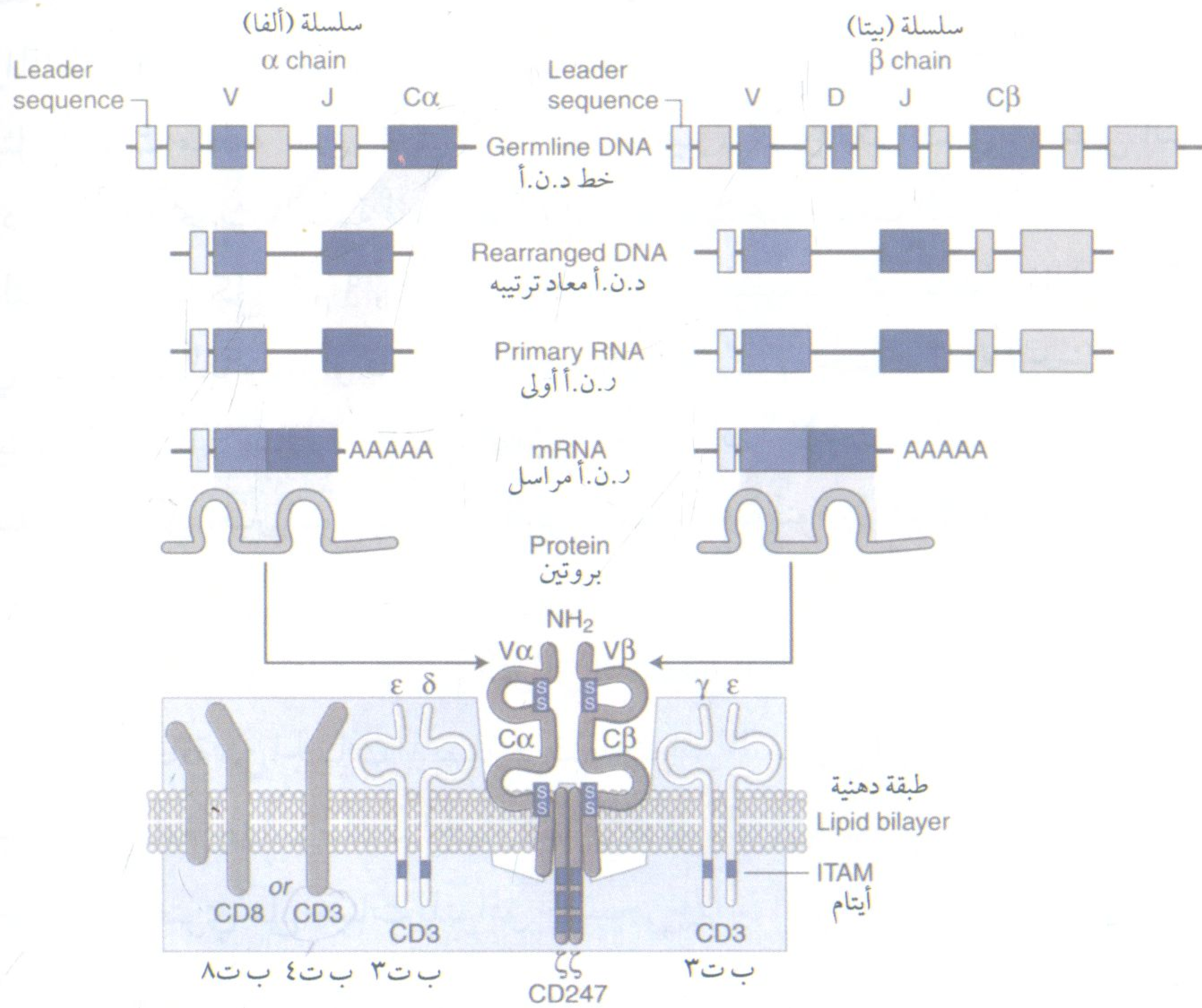
يعتبر مستقبل المستضد على خلايا "ت" من عائلة القلوبينات المناعية الكبرى ويتكون من اثنين من سلاسل الببتيدات سلسلة ألفا أو دلتا وسلسلة كبيرة بيتا أو قاما. وكل سلسلة ببتيدات مزدوجة تتكون من جزء متغير وجزء ثابت، فالجزء المتغير

ألفا والجزء المتغير دلتا تتحكم فيهما جينات المنطقة المتغيرة (V) والمنطقة الرابطة (J). والمناطق المتغيرة بيتا ودلتا تتحكم فيهما باقات الجينات "في" و "دي" و "جي"، حيث تمثل جينات منطقة "دي" احتمالات أكثر للتغيير. تجري تغيرات في الحمض النووي (د.ن.أ) كما يحدث بالنسبة للقلوبينات المناعية لإنتاج وحدات ألفا، بيتا ثنائية أو قاما، دلتا ثنائية.(الشكل رقم ٩ , ٤) وكما ذكرنا بالنسبة للقلوبينات المناعية، فالأجزاء الثابتة في الببتيدات ألفا وبيتا أو قاما أو دلتا تتحكم في تركيبها جينات ثابتة (جين ثابت ألفا، بيتا، قاما ودلتا). مستقبلات المستضد على خلايا "ت" لا يحدث فيها تغيير بعد تكوينها مثلما يحدث في تغيير النوع بالنسبة للقلوبينات المناعية لتوفير أكبر قدر من التنوع.

جزيئات مركب التوافق النسيجي الرئيسي. (م.ت.ن)

تكون باقة من الجينات المتصلة مركب التوافق النسيجي الرئيسي. والتي تحتوي على جزيئات هامة جدا لوظائف الجهاز المناعي. كل الفقاريات التي تمت دراسة أنسجتها حتى الآن تحتوي على جينات للتوافق النسيجي إلا أن أكثر الدراسات تعمقا هي جينات التوافق النسيجي في الإنسان والتي تسمى مستضدات الكريات البيضاء البشرية (في الكروموسوم ٦) وجينات التوافق النسيجي في الفئران (في الكرموسوم ١٧). وبالرغم من أننا سنحدد نقاشنا في مستضدات الإنسان إلا أن المستضدات في الإنسان والفئران متشابهة لحد كبير في طبيعتها وعددها. وقد أتاح هذا التشابه نقل المعلومات بينهما.

ويمكن تقسيم مركب جينات التوافق النسيجي الرئيسي إلى خمسة أجزاء. وقد جرى الاتفاق على اعتبار أنه يتكون من ثلاثة مجموعات (المجموعة III,II,I). فيتم تحميل ببتيدات المستضدات في المجموعة I أو II في تجويف داخل مركب جينات التوافق النسيجي لعرضها على سطح الخلية. المجموعة Iمن جينات التوافق النسيجي متواجدة في كل الخلايا التي تحمل نواة في جسم الإنسان أما جينات المجموعة II فتوجد فقط على سطح الخلايا المتشجرة، الخلايا البلعمية الكبيرة وخلايا "ب". فيقوم مستقبل المستضد على خلايا "ت" برصد أي مستضد محمل في تجويف داخل جينات مركب التوافق النسيجي في المجموعة II وهذه خطوة هامة جدا لإحداث استجابة مناعية.



الشكل رقم(٩ ,٤). مركب مستقبل خلايا «ت» وإعادة ترتيب الجينات. يتكون مركب مستقبل خلايا «ت» من (ألفا بيتا) أو (قاما دلتا) متعدد ببتايدات مزدوج بالإضافة إلى (ب ت٣) و(ب ت٢٤٧) و(ب ت٤) أو (ب ت٨). هناك جزء متغير مرتبط بحلقة رابطة وجزء ثابت يتم تجميع ببتايدات المستقبل ألفا وبيتا في الأغشية الإندوبلازمية. من ثم يتم نقلها لسطح الخلية بالإضافة إلى اثنين (ب ت٣) وواحدة (ب ت٣ قاما) وواحدة (ب ت٣ دلتا) وأثنين (ب ت ٢٤٧). بالإضافة إلى هذه الببتايدات يرتبط مع هذا المركب (ب ت٤) أو (ب ت٨).

جينات التوافق من المجموعة III تضم بعض مكونات بروتينات المتممة. وقد اكتشف حديثا أن هنالك عدة جينات أخرى في نطاق جينات التوافق النسيجي تلعب دورا هاما في مساعدة م.ت.ن I و م.ت.ن II في أداء وظائفها المناعية. وتضم هذه إنزيمات ومحفزات خلايا وجزيئات أخرى تعمل في مراحل تحضير المستضد وعرضه.

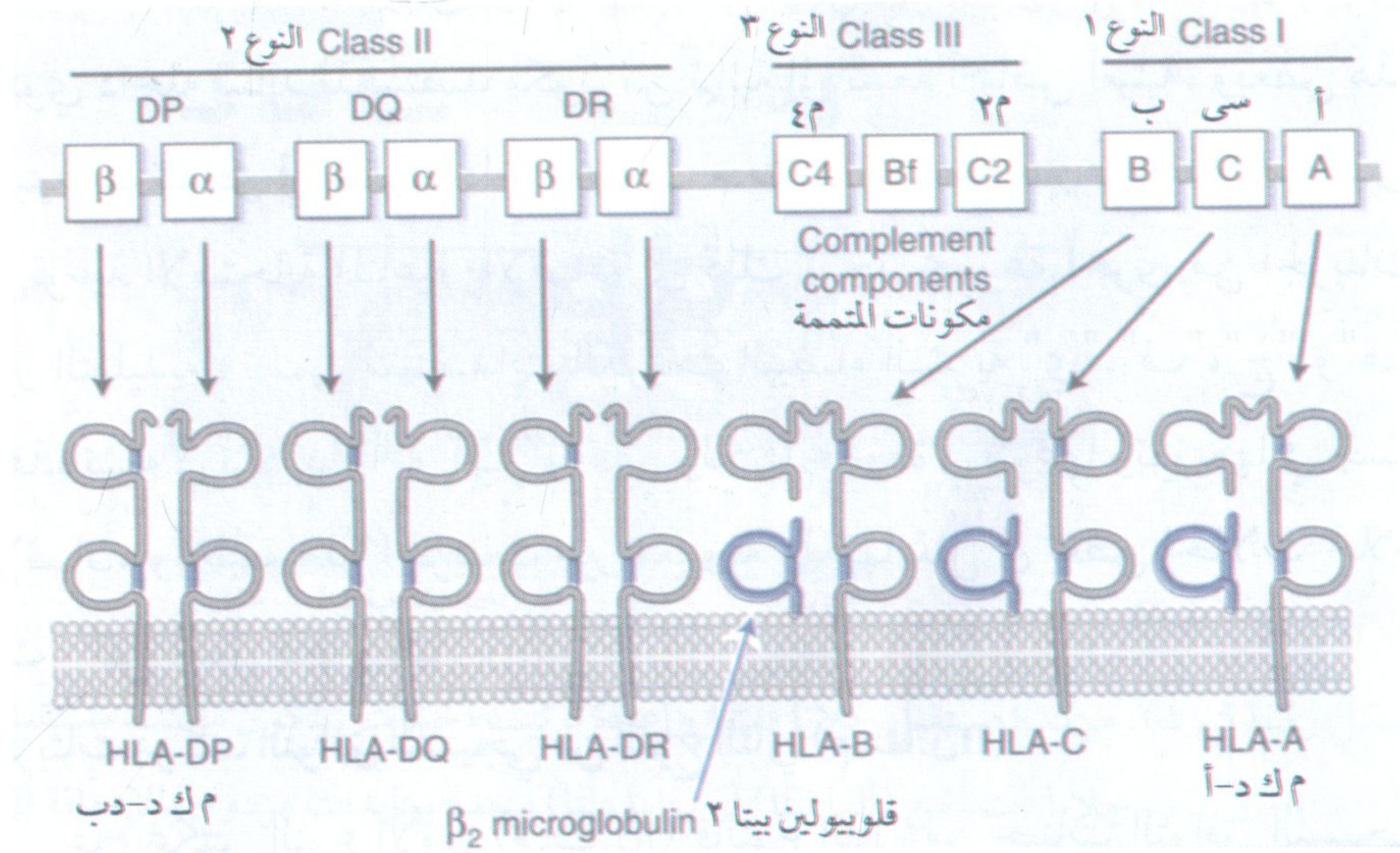
جزيئات مركب التوافق النسيجي من النوع الأول (م.ت.نI)

توجد هذه الجزيئات على كل الخلايا التي بها نواة. ويتكون هذا المركب من سلسلة واحدة من سكريات البروتين المرتبط مع بيتا، ٢مايكروقلوبين. (الشكل رقم ١٠ , ٤) ويضم هذا المركب (م.ت.نI) مستضدات الكريات البيضاء البشرية "أ" و"ب" و"سي". وهذه لها قابلية تنوع كبيرة جدا، إذ توجد في كل مجموعة من أ و ب وسي أكثر من ١٠٠ جين مختلف، فعلى سطح كل خلية في الجسم بها نواة توجد ستة جينات مختلفة من مركب م.ت.نI. وكل مركب من (م.ت.نI) يمكنه أن يحتوي داخله ببتايد للمستضد مكون من ثمانية إلى تسعة أحماض أمينية. وبعض هذه الببتيدات تتوافق في تحميلها داخل تجويف م.ت.نI أكثر من غيرها ولهذا أهمية كبيرة في نوعية الاستجابة المناعية بالإضافة إلى ذلك توجد مجموعة أخرى من الجزيئات غير التقليدية وتسمى مستضدات الكريات البيضاء البشرية "ي"،"ف"،"ج" و"هـ" وهذه تشبه في تركيبها "أ" و "ب" و"سي" ولكنها محدودة في تنوعها وتوزيعها في جسم الإنسان، ووظيفة هذه الجزيئات غير معروفة ولكنها تمثل في بعض الحالات خلايا "ت" التي تحمل قاما ودلتا.

جزيئات مركب التوافق النسيجي من النوع الثاني (م.ت.نII)

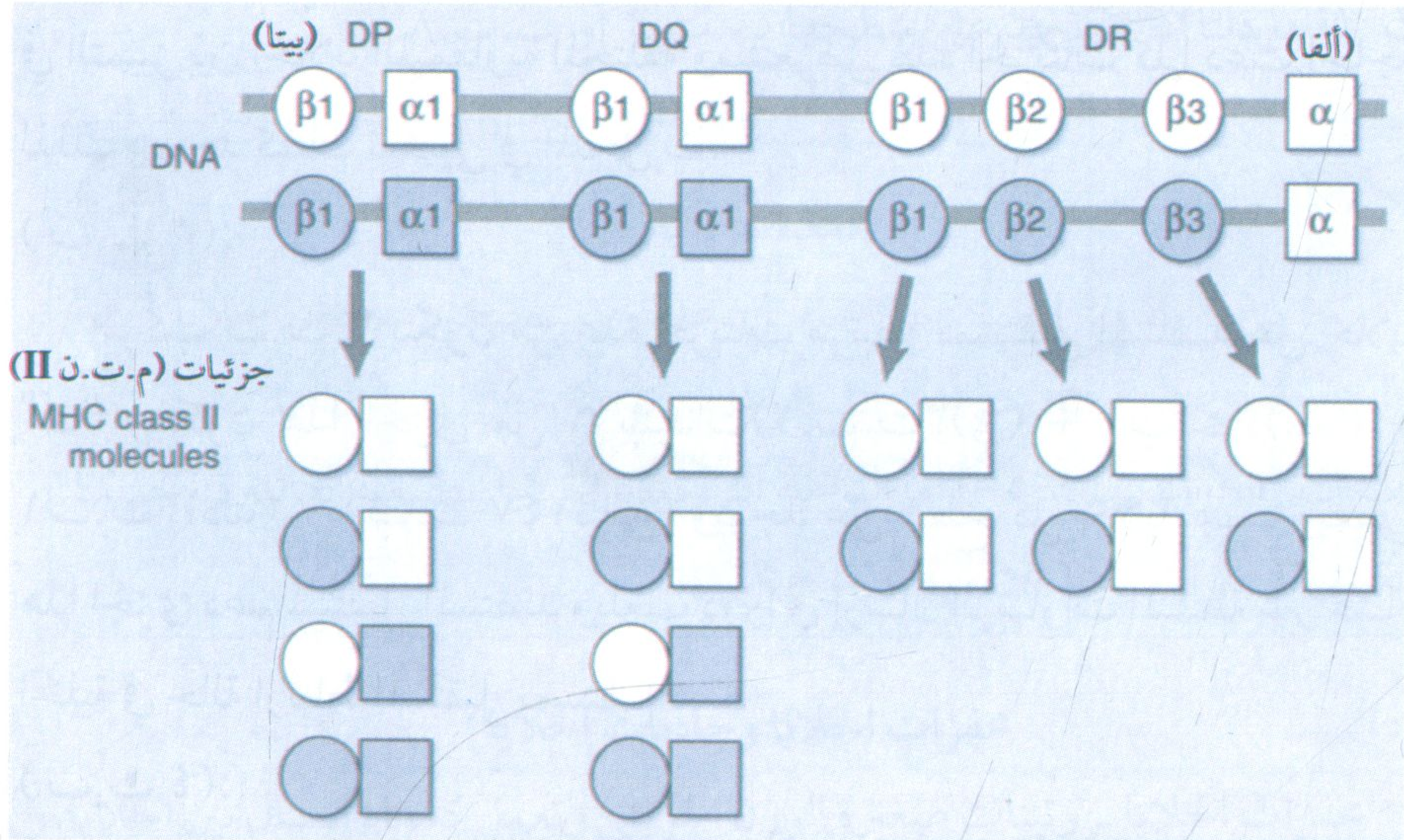
على عكس النوع الأول (م.ت.نI) فالنوع الثاني من جينات التوافق النسيجي تتواجد فقط في عدد قليل من الخلايا. وهذ تشمل الخلايا المتشجرة و الخلايا البلعمية الكبيرة وخلايا "ب". وكذلك تظهر على بعض الخلايا الطلائية في الغدة التوتية وخلايا "ب" المنشطة. ويمثل م.ت.نII مستضدات الكريات البيضاء البشرية من نوعية دب، دك، در.(الشكل رقم ١٠ , ٤) وتوجد في كل منها ألفا وبيتا ببتيدات (دب ألفا، دب بيتا، دك ألفا، دك بيتا، وهكذا.....) وتتحد كل نوعية مع بعضها في نفس المحيط (مثلا دب بيتا تتحد مع دب بيتا، ولكن ليس مع دك بيتا أو در بيتا). وبعد الارتباط يتم تكوين مركب من ألفا وبيتا شبيه بذلك المتواجد على م.ت.نI مع وجود تجويف لاحتواء ببتايد قصير. ونسبة لأن نهايات التجويف في م.ت.نII أكثر انفتاحا من التجويف داخل

م.ت.نI. فبذلك يمكنها تحميل ببتايد بطول ١٨ إلى ٢٠ حامض أميني أو أكثر. ومثل النوع الأول فجزيئات النوع الثاني تمتاز بخاصية عالية في التنوع وذلك لوجود عدة مستضدات مختلفة في كل موقع (ماعدا درألفا فهو مستضد غير متنوع). ولابد أن نضع في ذهننا أن الخلايا مقدمة المستضد تظهر على سطحها جينات التوافق النسيجي من النوع الأول والثاني. ووجود هذا التنوع في م.ت.نII يتيح الفرصة لوجود تجاويف متنوعة تنافس عليها المستضدات المختلفة.



الشكل رقم(١٠ و ٤). جينات وجزيئات مركب التوافق النسيجي. توجد ثلاث مجموعات من الجينات في مركب التوافق النسيجي. ثلاثٌ في الموقع الأول تسمى (أ) و(سي) و(ب) وهذه توجد في كل خلايا الجسم التي بها نواة وتعرف أيضاً بمستضدات الكريات البيضاء الإنسانية (م ك ب-أ، م ك ب-ش وم ك ب-ب). مجموعة ببتايدات النوع الثاني تسمى (م ك ب-در، م ك ب-دك، م ك ب-دب) وهذه توجد فقط على الخلايا المتشجرة والخلايا البلعمية الكبيرة وخلايا «ب»، وبعض الأحيان خلايا «ت» المنشطة. أما جينات النوع الثالث ففيها بعض بروتينات المتممة وهذه لا تظهر على سطح الخلايا حيث يتم إفرازها.

وهنالك مجال إضافي لزيادة التنوع في م.ت.ن IIوذلك لإمكانية التنوع في تركيبه. وذلك يرجع إلى أن ببتيدات السلسلتين ألفا وبيتا تتحدان بعد إنتاجهما، فمثلاً سلسلة من نوع دب ألفا منحدرة من كروموسوم الأب يمكنها أن تتحد مع سلسلة دب بيتا منحدرة من كروموسوم الأب أو الأم (الشكل رقم ١١ , ٤) فلذلك الشخص الذي لديه تنوع في كلا الموقعين (دب ألفا) و (دب بيتا) يمكنه إنتاج تنوعاً أكبر في هذه الجزيئات بالمقارنة مع الشخص الذي تتشابه لديه جزيئات دب ألفا أو دب بيتا أو كلاهما. وكما سنرى لاحقا فإن درجة التنوع في هذه الجزيئات من النوع الأول أو الثاني لها أثر في الإمكانيات المناعية الكلية لدى الشخص.



الشكل رقم(١١ , ٤). شيوع جينات مركب التوافق النسيجي-النوع الثاني. يتكون كل جزء من (م. ت. نII) من ٢ سلسلة ببتايدات (ألفا) و(بيتا) ويتم عرضها في المواقع (دب) و(دك) و(در). تتحد السلاسل ألفا وبيتا بعد إنتاجها بسلاسل في نفس الموقع وباعتبار تنوع الجينات الفرعية من كل موقع فنجد أن هنالك ١٤ جزئ مختلف من (م. ت. نII) على سطح الخلايا المقدمة للمستضدات وبعض خلايا «ت» المنشطة.

جزيئات مركب التوافق النسيجي من النوع الثالث (م.ت.نIII)

جزيئات م.ت.نIII تضم جزء من جينات بروتينات المتممة، البروتين الثاني والرابع (م٢،م٤) والعامل المنظم ب. (الشكل رقم١٠ ,٤) بروتينات المتممة يتم إنتاجها بعدة أنواع من الخلايا.

جزيئات باقات التمييز (ب.ت)

باقات التمييز هي جزيئات على سطح الخلايا وتعكس النشاط الوظيفي للخلايا الليمفاوية وغيرها. وحتى الآن تم اكتشاف أكثر من ٢٥٠ جزيئ تمييز، ولها أهمية كبيرة في التمييز بين الخلايا الليمفاوية المختلفة وسنتعرض لهذه الجزيئات كلما دعت الحاجة لذلك ويوجد كشف تفصيلي في الملحق ب.

(ب.ت.٣):

مركب ب.ت.٣ يتكون من عدة جزيئات مرتبطة بمستقبل المستضد على خلايا "ت" ويتكون هذا الجزيئ من ٦ ببتيدات(٢.ب.ت٣(ي) + ١ب.ت٣(قاما) + ١ب.ت٣(دلتا) + ١ب.ت ٢٤٧ثنائي) ويوجد على سطح كل خلايا "ب". ويعطي هذا الجزيئ دعم لمستقبل المستضد ويلعب دوراً في إرسال الإشارات المنشطة عبر غشاء الخلية في حالة ارتباط المستقبل بمستضد.

(ب.ت.٤):

الجزيئ ب.ت ٤ من ضمن عائلة القلوبينات المناعية ويتكون من أربعة أجزاء تشبه القلوبينات المناعية في تركيبها. وأيضا يوجد على السطح مرتبطا بمستقبل المستضد في حوالي ثلثي خلايا "ت" الناضجة (خلايا "ت" المساعدة). ويتعرف ب.ت.٤ على الجزء غير- الببتيدي من مركب التوافق النسيجي الثاني (م.ت.نII). ومستقبلات المستضد على خلايا "ت" مبرمجة على التعرف على المستضد فقط عند وجوده كجزء مرتبط في تجويف مركب التوافق النسيجي الثاني (م.ت.نII).

(ب.ت.٨)

ب.ت.٨ مركب من سلسلتين من الببتيدات (٣٢ ، ٣٤) وتظهر في شكل (ألفا ألفا) أو (ألفا بيتا) في حوالي ثلث خلايا "ت" المكتملة النمو. تسمى خلايا "ت" الموجبة للجزئ ب.ت.٨ أيضا الخلايا الفاتكة أو المثبطة وذلك يعكس نشاطها الوظيفي . ب.ت.٨ يرتبط بمستقبل المستضد ويتعرف عليه عند ارتباطه بمركب الببتايد م.ت.ن.I.

خلايا "ت" (ألفا بيتا) تحتوي على جزيئات ب.ت.٤ أو ب.ت.٨. ولكن في مراحل تطورها الأولى تحتوي خلايا "ت" على الجزئين ب.ت.٤ و ب.ت.٨. أما خلايا "ت" (قاما دلتا) فلا يوجد على سطحها ب.ت.٤ أو ب.ت.٨.



(فائدة سريرية).

جزيئات باقات التمييز لها أهمية في تحديد وتشخيص سرطان خلايا "ت" و"ب"، فعلى سبيل المثال سرطان الليمفوما من نوعية خلايا "ت" توجد به جزيئات (ب.ت.٣+ و ب.ت.٥٦-) أما النوعية التي تشبه الخلايا الطبيعية القاتلة فتوجد بها ب.ت.٣- و ب.ت.٥٦ سالبة أو موجبة.

محفزات الخلايا وجاذبات الخلايا

محفزات الخلايا بروتينات صغيرة الوزن الجزيئي وتعمل كمواد اتصال بين الخلايا. ومحفزات الخلايا تدخل في كل أوجه وظائف الجهاز المناعي الفطري والمكتسب بالإضافة إلى نمو وتطور الخلايا والالتهابات وترميم الأنسجة. وقد كانت تسمى هذه المحفزات بالرجوع إلى مصدر إنتاجها مثل المحفزات الليمفاوية ومحفزات الخلايا وحيدة النواة. وقد اتضح أخيراً أن عدة كريات دم بيضاء وغير بيضاء تنتج هذه المحفزات. وقد تم التعرف على وظائف عدة من المحفزات وإن كان بعضها لا يزال غير معروف. وبعض هذه المحفزات تؤدي وظائف هامة وأساسية في تنظيم الخلايا الليمفاوية وتطورها وفي

نوعية الاستجابات المناعية التي تحدث.

وهنالك نوع من المحفزات ذات وزن جزيئي صغير تُسمى جاذبات الخلايا (محفزات جاذبة) وهذه تقوم بوظيفة تنشيط حركة الخلايا الليمفاوية وهجرتها داخل الأنسجة والأوعية الدموية. ويوجد كشف بالبروتينات المحفزة الجاذبة في الملحق ج. وسيتم وصف وظائف هذه الجزيئات عندما نتحدث عن الاستجابات المناعية التي تقوم بالمشاركة في تنشيطها.

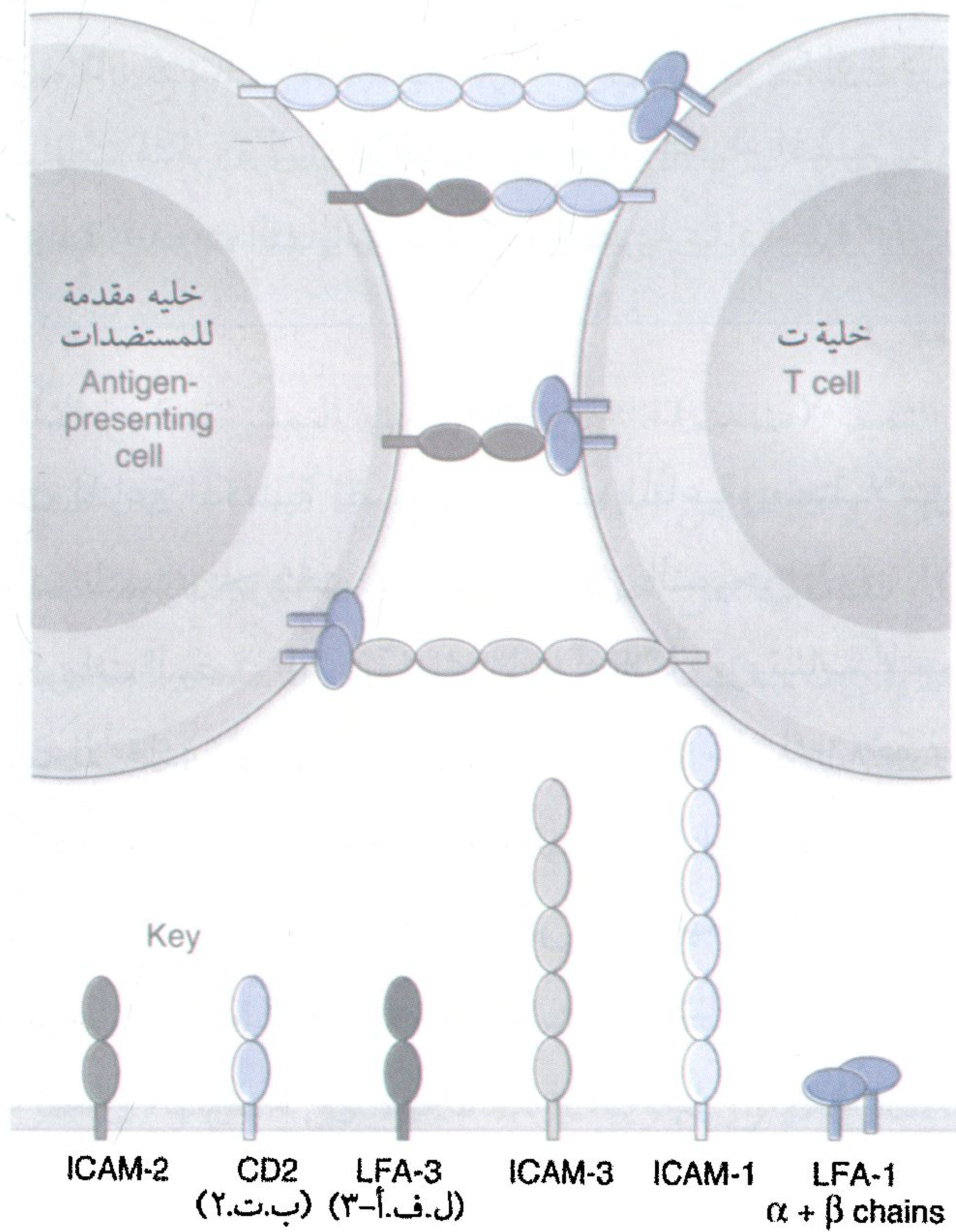
جزيئات الالتصاق

توفر هذه الجزيئات التصاقاً ثابتاً بين الخلايا. وبالرغم من أن هذه الوظيفة قد تبدو بسيطة إلا أن التصاق الخلايا ببعضها من أهم مراحل تنشيطها. وهنالك عدة جزيئات تقوم بهذه الوظيفة ويمكن تقسيمها إلى نوعين رئيسيين.

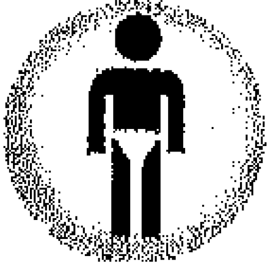
بعض هذه الجزيئات يؤمن توفر إلتصاق ثابت بين الخلايا، فعملية الاتصال بين الخلايا عبر مستقبلاتها والتصاق المستقبلات لفترة من الزمن ضروري وهام لتنشيط وظائف الخلايا. مجموعة جزيئات الالتصاق التي تدعى "إنتقرينز" توجد على سطح عدد كبير من الخلايا ويمكنها الالتصاق بجزيئات مقابلة من نوعية عائلة القلوبينات المناعية والتي أيضا تتواجد على سطح مجموعة من الخلايا وفي الأنسجة.

توجد مجموعة أخرى من جزيئات الالتصاق ذات توزيع محدود في الأنسجة وهذه تتعرف على خلايا محددة وتمهد لالتصاقها. (الشكل رقم ١٢ , ٤) هذه الجزيئات تضم ما يسمى "سيليكتينز" و "أدريسينز"، فعلى سبيل المثال تحتاج الخلايا الليمفاوية لهذه الجزيئات للهجرة نحو العقد الليمفاوية لإكمال مراحل تطورها. ويتم ذلك عن طرق ارتباط جزيئات على سطح الخلايا الليمفاوية مثل ب.ت٦٢ ل (أيضا تعرف باسم م- سيليكتين) وجزيئات أخرى تعرف باسم جزيئات الالتصاق بين الخلايا (وهذه جزيئات أدريسين) وهذه تتواجد في الغشاء الداخلي للأوعية الدموية التي تخترق العقد الليمفاوية، فعملية التصاق هذه الجزيئات مع بعضها تعطي الإشارة للخلايا

الليمفاوية بأنها قد وجدت عقدة ليمفاوية ومن ثم تمهد لتحرك الخلايا الليمفاوية من الأوعية الدموية إلى داخل العقدة الليمفاوية. توجد مجموعات أخرى من السيليكتينز والأدريسينز لمساعدة وتوجيه الخلايا الليمفاوية وغيرها من الخلايا لدخول أنسجة المعدة أو الأنسجة الطلائية أو مواقع وجود الالتهابات داخل أنسجة الجسم.



الشكل رقم(١٢ , ٤). جزيئات التصاق الخلايا. تؤدي هذه الجزئات إلى تثبيت الملامسة بين الخلايا. هنالك عدة كريات دم بيضاء يظهر على سطحها مستضد الكريات البيضاء (ل. ف. أ-١) ويرتبط هذا الجزئ بجزيئات الالتصاق داخل الخلايا. يتفاعل (ل. ف. أ-٣) مع (ب. ت٢).



فائدة سريرية

نقص أو عدم وجود الجزيئات اللاصقة على سطح الكريات البيضاء يؤدي لعدم تمكن الكريات البيضاء من الاستجابة للمواد الجاذبية ودخول الأنسجة. وذلك يؤدي لعدم إمكانية إحداث الالتهاب. والمرضى الذين يعانون من هذا الاعتلال لديهم تاريخ بتأخر انفصال الحبل السري، زيادة تعداد الكريات البيضاء وحدوث التهابات متكررة في والأغشية المخاطية والجهاز الهضمي. وأيضا تكون لديهم قابلية عالية لحدوث التهابات ميكروبية وفطرية تهدد الحياة.

ملخص

• جزيئات المناعة المكتسبة تضم القلوبينات المناعية، مستقبلات خلايا "ت"، جزيئات باقات التميز، جزيئات مركب التوافق النسيجي (وفي الإنسان يسمى مستضدات الكريات البيضاء البشرية)، محفزات الخلايا وبروتينات المتممة.

• التركيب الأحادي للقلوبين المناعي يتكون من سلسلتين خفيفتين متشابهتين وسلسلتين ثقيلتين متشابهتين مرتبطة برابط ثنائي السلفايد.

• كلٌّ من السلسلة الخفيفة والثقيلة يمكن تقسيمها إلى أجزاء. وتتكون سلسلة القلوبين المناعي من حوالي ١١٠ حامض أميني مرتبط بثنائي سلفايد.

• تتكون السلسلة الخفيفة من جزئين – جزء متغير (خ م) وجزء ثابت (خ ث). السلسلة الثقيلة تتكون من جزء واحد متغير (ث م) وعدة أجزاء (ثابتة ث ث ١، ث ث ٢، ث ث)٣ وفي بعض الأحيان (ث ث ٤).

• الشخص العادي لديه خمسة أنواع من القلوبينات المناعية. القلوبين المناعي م (ق.م.م) هو أثقل الأنواع وزنا. ينقسم القلوبين المناعي ج إلى أربعة أنواع فرعية: ق.م.ج١، ق.م.ج٢، ق.م.ج٣ و ق.م.ج٤. القلوبين المناعي د (ق.م.د) تركيزه قليل جدا في المصل (أقل من ١٪) ويتواجد بشكل كلي على سطوح خلايا "ب". القلوبين

المناعي أ (ق.م.أ) يكون مرتبطاً بالأغشية المخاطية وإفرازاتها. الأشخاص الذين يعانون من أمراض الحساسية يكون تركيز القلوبين المناعي ي (ق.م.ي) عالياً لديهم.

• مستقبل المستضد على خلايا "ت" متعدد التركيب ويتكون من (ألفابيتا) أو (قاما دلتا) ببتيدات متعددة في شكل ثنائي.

• جينات مركب التوافق النسيجي الرئيسي (م.ت.ن) تنتج جزيئات هامة للوظائف المناعية. ويضم مركب التوافق النسيجي ثلاثة أنواع III، II، I. النوع الأول (م.ت.ن١) يتواجد على سطح كل الخلايا التي بها نواة بينما يتواجد م.ت.ن١١ على سطح الخلايا المتشجرة ، الخلايا البلعمية الكبيرة وخلايا "ب". يضم النوع الثالث م.ت.نIII جينات بروتينات المتممة.

• باقات التمييز (ب.ت) : جزيئات باقات التمييز تعكس النشاط الوظيفي للخلايا الليمفاوية وغيرها من الخلايا. المركب (ب.ت٣) يتكون من عدة جزيئات ويرتبط بمستقبل المستضد على خلايا "ت". (ب.ت٤) ترتبط بمستقبل المستضد في حوالي ثلثي خلايا "ت" مكتملة النمو، وتسمى خلايا "ت" المساعدة. خلايا "ت" التي تحمل (ب.ت٨) تسمى الخلايا الفاتكة والخلايا المثبطة وذلك يعكس وظيفتها. خلايا (ب.ت٨) ترتبط بالمستضد عند وجوده في تجويف مركب التدافق النسيجي (م.ت.ن١).

• تنشيط بروتينات المتممة من التفاعلات المناعية الهامة، حيث تقوم القلوبينات المناعية بالارتباط بالخلايا أو الجزيئات للمساعدة على تحطيمها. والقلوبينات المناعية ق.م.ج١ و ق.م.م عندما ترتبط بالمستضد يمكنها تنشيط المتممة بالطريقة التقليدية حيث ترتبط بالبروتين الأول (م١).

• تحفيز البلعمة يعني زيادة إمكانية احتواء المستضد وتحطيمه بواسطة الخلايا البلعمية عن طريق استخدام عدة مستقبلات.

• محفزات الخلايا عبارة عن بروتينات ذائبة ذات حجم جزيئي صغير، وتقوم بمهمة الاتصال بين الخلايا.

• بعض جزيئات الالتصاق ضرورية لإحداث تلامس ثابت بين الخلايا لتنشيطها. تضم هذه الجزيئات مجموعة "الإنتقرينز" و "السيلكتنيز" و "الأدريسينز".

مراجع مقترحة

Gellert M. Recent advances in understanding V (D) J recombination.
Adv Immunol 1997;64:39.

Poljak RJ . Structure of antibodies and their complexes with antigens.
Molec Immunol 1991; 28:1341 .

أسئلة مراجعة

إرشادات: تتكون هذه الأسئلة من معلومات في صيغة أسئلة تتبعها الإجابة أو تكملة المعلومة. اختر إجابة واحدة:

١ – أي من هذه القلوبينات المناعية (ق.م) يوجد في شكل خماسي في المصل؟

أ) ق.م.أ

ب) ق.م.د

ج) ق.م.ي

د)ق.م.ج

هـ) ق.م.م

٢ – تنشيط المتممة بالطريقة التقليدية يتطلب:

أ) ارتباط المستضد بالقلوبين المناعي "ي".

ب) العوامل "ب" و "بي".

ج) تفاعل بين المنان واللكتين.

د) ارتباط المستضد بالقلوبين المناعي م أو ج.

هـ) إرتباط المستضد ببروتين المتممة الثالث (م٣).

٣- محدودية ارتباط القلوبين المناعي يتم تحديدها عن طريق:

أ) الجزء الذي يرتبط بالمستضد.

ب) الجزء الثابت (المتبلور).

ج) الجزء الثابت من السلسلة الخفيفة.

د) الجزء المفصلي.

هـ) الجزء الثابت من السلسلة الثقيلة.

٤- أي من هذه القلوبينات المناعية (ق.م) له خاصية الالتصاق بالخلايا البدينة؟

أ) ق.م.أ

ب) ق.م.د

ج) ق.م.ي

د) ق.م.ج

هـ) ق.م.م

٥- من أهم وظائف مستحث الخلايا عامل نخز الأورام (ت.ن.ف):

أ) إحداث تغيير نوعي في الخلايا المصورية.

ب) ارتفاع حرارة الجسم.

ج) يحفز ظهور مستقبلات مستحث الخلايا الثاني على سطح خلايا "ت" المساعدة.

د) يحفز تحطيم الخلايا الملتهبة.

هـ) يحفز إفراز محتويات الخلايا البدينة.

٦- جزيئات الالتصاق:

أ) هامة للتفاعل بين الكريات البيضاء.

ب) هامة في عملية التلازن (التزامن) بين الأجسام المضادة و المستضدات.

ج) تلعب دوراً في عملية الترسيب.

د) لا تلعب دوراً في الإستجابات المناعية.

هـ) مسؤولة عن ارتباط جزيئات القلوبين المناعي م في شكل خماسي.

٧- باقات التميز تتواجد على:

أ) خلايا "ت" فقط.

ب) خلايا "ب" فقط.

ج) كريات الدم الحمراء.

د) كريات الدم البيضاء.

هـ) كل خلايا الجسم.

٨- جزيئات جذب الخلايا هي:

أ) باقات تمييز على الكورتيزون.

ب) إسم آخر لمستحثات الخلايا الجاذبة.

ج) جزيئات الالتصاق.

د) مستقبلات متممة.

هـ) بروتينات غير منشطة في المسار التقليدي لتنشيط المتممة.

٩- أي من هذه القلوبينات يحفز البلعمة؟

أ) ق.م.أ و ق.م.م

ب) ق.م.د و ق.م.أ

ج) ق.م.ي و ق.م.ج

د) ق.م.ج و ق.م.م

هـ) ق.م.م و ق.م.أ

١٠- القلوبين المناعي (ق.م) الرئيسي في تجويف الفم هو:

أ) ق.م.أ ١

ب) ق.م.ج ٣

ج) ق.م.أ ٢

د) ق.م.ج ٢

هـ) ق.م.ي

١١ - امرأة عمرها ٣٦ سنة وتعاني من مرض نقص القلوبين المناعي أ(ق.م.أ). ستجري لها عملية جراحية خلال أسابيع وربما تحتاج لنقل دم. ما هو الشيء الذي يتطلب الحذر في مثل هذه الحالات؟

أ) المرضى الذين لديهم نقص القلوبين المناعي "أ" أكثر قابلية لصدمات الحساسية الحادة نتيجة نقل الدم.

ب) زيادة قابلية صدمات الحساسية نتيجة التخدير.

ج) زيادة قابلية التفاعل للمضادات الحيوية.

د) زيادة قابلية صدمات الحساسية لكل العلاجات

الفصل الخامس

الاستجابة المناعية المكتسبة

• تطور خلايا "ت" الليمفاوية• التعرف على المستضد بواسطة خلايا "ت"
• خلايا "ت" المنشطة أو المؤثرة.• التعرف على المستضد بواسطة خلايا "ب"
• الإستجابات المناعية الخلوية.• الإستجابات المناعية الخلطية.• دورة وتسكين خلايا الجهاز المناعي المكتسب• الحماية ضد العدوى المتكررة أو التعرض للمستضد.

مقدمة

يتعرف جهاز المناعة المكتسبة على المستضدات باستخدام مستقبلات على خلايا "ت" وخلايا "ب" (م.خ.ت و م.خ.ب). عند التعرض للمستضد تزداد أعداد نسيلة صغيرة من الخلايا الليمفاوية التي تحمل مستقبل المستضد المحدد. وبذلك يتم إنتاج عدد كاف من الخلايا للتعامل مع المستضد المعين. تباعا لذلك فالاستجابات المناعية المكتسبة التي تحدث عند التعرض للمستضد للمرة الأولى تتطور ببطء بالمقارنة مع جهاز المناعة الطبيعية. الاستجابات المناعية المكتسبة التي تحدث عند التعرض لنفس المستضد بعد فترة من الزمن تكون سريعة وقوية وتوقف زحف الميكروب الغازي بسرعة تفوق الاستجابات المناعية الطبيعية. هذه القدرة على استدراك وتذكر التعرض السابق للمستضد والتفاعل بسرعة تسمى "ذاكرة" وهي الخاصية المميزة لجهاز المناعة المكتسبة.

ونظراً لأن جهاز المناعة المكتسبة ينتج مستقبلات لمستضدات غير ممرضة فربما تحدث تفاعلات مناعية غير مرغوبة مثل أمراض المناعة الذاتية ورفض الرقعات المغروسة والتفاعلات المناعية في عمليات نقل الدم وتفاعلات الحساسية. ويستعين جهاز المناعة المكتسبة بعدة وسائل ونقاط مراجعة لتقليل حدوث تفاعل ذاتي يؤدي لتلف أنسجة الجسم ويستخدم لهذا الغرض التعاون بين خلايا مختلفة تقوم بمهمة التعرف على المستضدات وتنظيم التفاعلات وإحداث الأثر الدفاعي المطلوب. تقوم خلايا "ت" بوظيفتين وهما تنظيم التعرف على المستضد والعمل كخلايا مؤثرة ومتفاعلة. ونسبة لأهمية خلايا "ت" في الاستجابات المناعية المكتسبة فإن الوسائل التي تتعرف بها على المستضدات والطرق التي تؤدي لتنشيطها تخضع لنظام دقيق ومحكم. فمستقبلات المستضدات على خلايا "ت" (م.م.ت) لا تتعرف على المستضدات الذائبة في سوائل الجسم ولكنها تتعرف فقط على ببتيدات المستضدات المرتبطة بجزيئات مركب التوافق النسيجي. بالإضافة إلى ذلك فتحتاج خلايا "ت" لتنشيطها إلى ما يعرف بالإشارات المساعدة (Co-stimulatory signals). ويستوجب حدوث استجابة مناعية مكتسبة تفاعل خلايا "ت" مع الخلايا المقدمة للمستضدات (antigen-presenting cells – APC) وتشمل هذه الخلايا المتشجرة، الخلايا البلعمية الكبيرة وخلايا "ب". تقوم الخلايا المتشجرة والخلايا البلعمية الكبيرة برصد المستضدات في الوسط الذي تتواجد فيه. تقوم هذه الخلايا بتحطيم المستضدات بواسطة إنزيمات وتعرضها على خلايا "ت" في شكل جزيئات من الببتيدات. أيضا توفر الخلايا المقدمة للمستضدات إشارة تنبيه مساعدة لتنشيط خلايا "ت" في شكل جزيئات من الببتيدات. أيضا توفر الخلايا المقدمة للمستضدات إشارة تنبيه مساعدة لتنشيط خلايا "ت". وبناء على طبيعة الإشارة التي تستقبلها خلايا "ت" يكون التفاعل إما بإحداث استجابة مناعية أو بعدم التفاعل. وهنا نستعرض طبيعة التفاعلات التي تؤدي لاستجابات مناعية مكتسبة.

إحداث استجابة مناعية مكتسبة

يستخدم جهاز المناعة المكتسبة مستقبلات مستضد محددة يتم إنتاجها عن طريق إعادة ترتيب جزيئات الحمض النووي (د.ن.أ). هذه الآلية تنتج مستقبلات لمستضدات تفوق ما يمكن أن يتعرض له الإنسان في حياته. ومحدودية مستقبل المستضد المحدد على الخلايا الليمفاوية تتطلب تكاثر نسيلة الخلية الليمفاوية المنشطة لتوفير عدد كاف من الخلايا الليمفاوية لتتفاعل مع المستضد. يتطلب هذا التكاثر بعض الوقت، حوالي ١٨ – ٢٤ ساعة للفصيلة الواحدة وهذه السرعة تفوق ٥٠ مرة التكاثر المزدوج للميكروب. وعلى وجه العموم، فإن حدوث استجابة مناعية مكتسبة تكون قاتلة للميكروب. الاستجابة المناعية الطبيعية هي البداية للاستجابة المناعية المكتسبة. فالاستجابات المكتسبة يتم تنشيطها بواسطة خلايا المناعة الطبيعية التي تؤدي إلى تكاثر خلايا "ت" المحددة لمستضد معين ومن ثم حدوث استجابات مؤثرة تستخدم خلايا وجزيئات الجهاز المناعي الطبيعي. عند عبور أو الأغشية المخاطية، تعترض الخلايا البلعمية من جهاز المناعة الطبيعية الميكروب أو المستضد الذائب وتعمل على تحطيمه. في حالة عدم التخلص من الميكروب يتم تحميله على جزيئات مركب التوافق النسيجي ويتم عرضه على سطح الخلية وتسمى هذه الخطوة بعرض أو تقديم المستضد (antigen presentation).

عرض (أو تقديم) المستضد

يعمل والأغشية المخاطية كحاجز دفاعي ضد غزو الميكروبات. ولكن وجود خدوش أو جروح أو الحقن تحت يحطم ذلك الحاجز. وغالبا ما تتحطم الميكروبات بطرق كيميائية (مثل التحلل بواسطة المتممة) أو البلعمة والتحلل الإنزيمي بواسطة الخلايا البلعمية. الخلايا البلعمية البيضاء (الخلايا المتشجرة، الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا البيضاء المحببة) والتي تتواجد في كل أنحاء الجسم تزيل حطام الخلايا التي تم قتلها بوسائل دفاعية و تقوم بابتلاع الميكروبات. الخلايا المتشجرة التي تتواجد في

والأغشية المخاطية تعمل كحراس في الجهاز المناعي. هذه الخلايا فعالة في ابتلاع أي جزيئات من أنسجة الجسم أو جزيئات من غير الذات بالإضافة إلى الخلايا الغريبة والخلايا المحطمة وجزيئات الخلايا. تقوم هذه الخلايا بتفكيك المواد التي تم ابتلاعها عن طريق إنزيمات إلى أجزاء من الببتيدات. بعض هذه الببتيدات يتم تحميلها على مركب التوافق النسيجي I (م.ت.نI) و مركب التوافق النسيجي II(م.ت.نII) ومن ثم عرضها على سطح الخلية. الخلايا التي تعرض ببتيدات الميكروب محملة على مركب التوافق النسيجي II تسمى خلايا متخصصة في تقديم المستضدات (Professional APCs) وتشمل الخلايا المتشجرة، الخلايا البلعمية الكبيرة وخلايا "ب"، في بعض الأحيان يمكن أن تقوم خلايا أخرى مثل الخلايا الظهارية في الأمعاء كخلايا مقدمه للمستضدات.

دور الخلايا المتشجرة في إحداث الإستجابات المناعية المكتسبة:

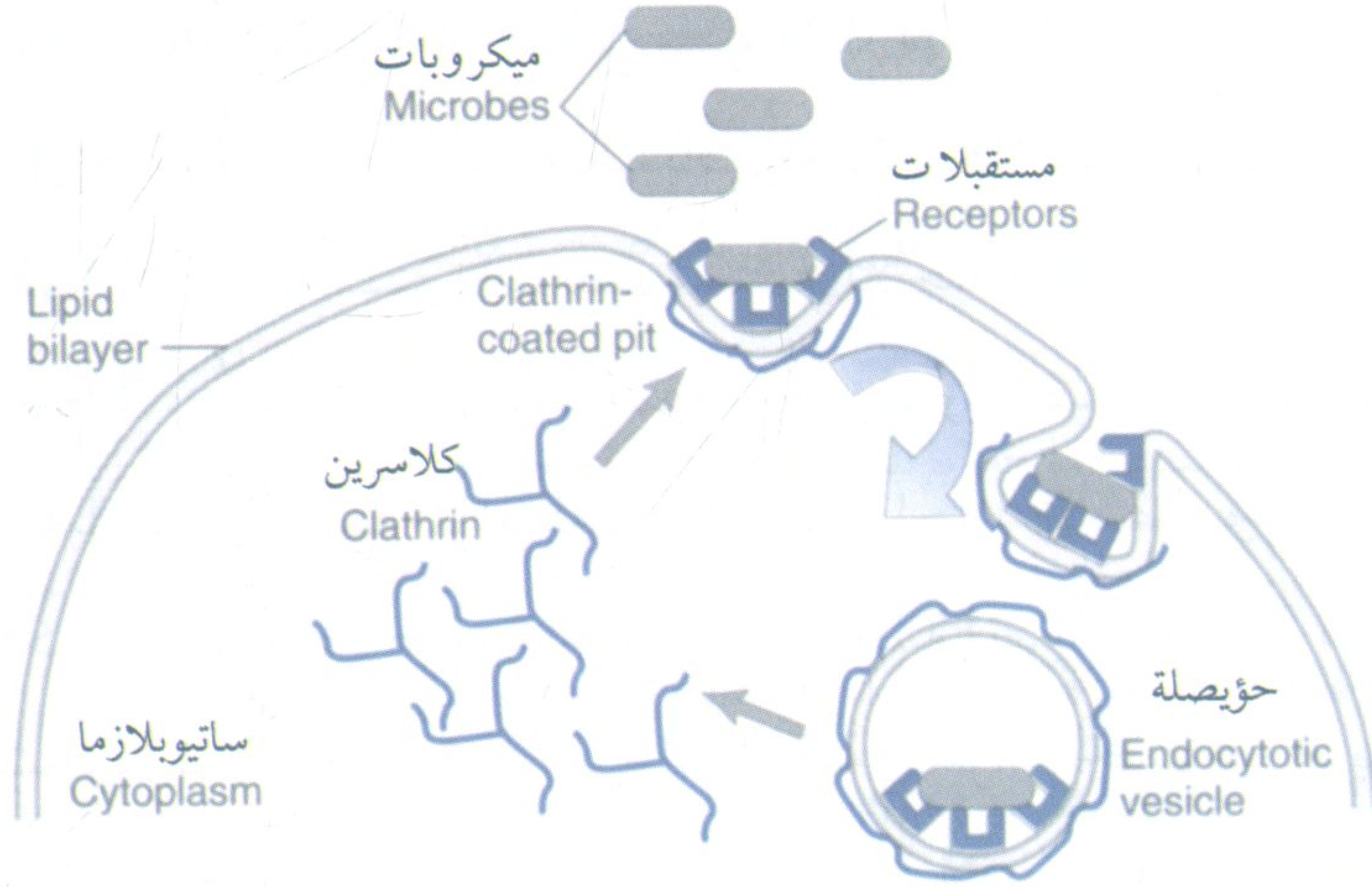
تنتشر الخلايا المتشجرة في كل أجزاء الجسم، توجد تحت خلايا لانقرهانز (Langerhans) ، وهي نوع من الخلايا المتشجرة. وبالرغم من أن هذه الخلايا توجد بكثرة في والأغشية المخاطية ولكنها تشكل أقل من ١٪ من الخلايا في هذه الأنسجة. الخلايا المتشجرة غير مكتملة النمو نشطة في عملية بلعمة الجزيئات المكونة من خلايا الذات أو غير الذات وتقوم بتفكيكها ولكنها غير فعالة كخلايا مقدمة للمستضدات بالرغم من كفاءتها في تفكيك وتحليل الخلايا والجزيئات التي تم ابتلاعها إلا أن القليل من الببتيدات يظهر على سحطها مرتبطاً بجزيئات مركب التوافق النسيجي. ولكن عند التعرض لميكروب يكتمل نضوج الخلايا المتشجرة بسرعة وتصبح فعالة كخلايا مقدمة للمستضدات قادرة على تنشيط خلايا "ت". وبالرغم من أن فعاليتها من البلعمة تقل إلا أنها تحمل على سطحها أعداد متزايدة من مركبات الببتيدات المرتبطة بمركب التوافق النسيجي وجزيئات إشارات التنبيه المساعد. تكتسب هذه الخلايا أيضا إمكانية التحرك من مواقعها. الخلايا المتشجرة الناضجة أكثر أنواع الخلايا فعالية في تقديم المستضدات وتنشيط خلايا "ت". الخلايا الأخرى المقدمة للمستضدات مثل الخلايا البلعمية الكبيرة

أقل كفاءة ويمكنها فقط إعادة تنبيه خلايا "ت" المنشطة.

احتواء المستضد: تحتوي الخلايا المتشجرة غير مكتملة النمو الميكروبات والخلايا المصابة والخلايا الميتة أو جزيئات حطام الخلايا عن طريق البلعمة الكلية المباشرة (macropinocytosis)عملية البلعمة تشمل مستقبلات على سطح الخلية مرتبطة بمناطق متخصصة في جدار غشاء الخلية تسمة بالندبات المغطاة بالكلاثرين (clathrin-coated pits) (الشكل رقم ١ , ٥)، هذه المستقبلات تضم مستقبلاً للأجسام المضادة، مستقبلاً للمتممة (م م ٣ و م م ٤)، مستقبلاً لبروتينات صدمة الحرارة، ومستقبلاً للبروتينات الدهنية. ارتباط المستقبل يؤدي لبلعمة متواسطة بمادة الأكتين واحتواء المستقبل والمادة المرتبط بها ومن ثم تتكون حويصلات صغيرة الحجم داخل الخلية (تقريبا ١٠٠ نانوميتر). تبتلع الخلايا المتشجرة أيضا كمية كبيرة من الجزيئات الذائبة في سوائل الجسم عن طريق البلعمة الكلية المباشرة. هذه الطريقة لا تعتمد على وجود مستقبلات مرتبطة بالكلاثرين وبدلا عن ذلك يلتف غشاء الخلية البلازمي ويحتوي المادة في حويصلات كبيرة الحجم نسبيا (حوالي ٥ مايكروميتر) (الشكل رقم ٢ , ٥).

نضوج وهجرة الخلايا: تبتلع الخلايا المتشجرة غير مكتملة النمو المواد الذائبة وغير الذائبة من البيئة المحيطة بها. تتبع هذه الخطوة تفكيك للمواد التي تم ابتلاعها بواسطة إنزيمات. ولإحداث استجابة مناعية لابد للخلايا المتشجرة أن تستكمل نموها. وجود إشارة مباشرة أو غير مباشرة عن تواجد عدوى ميكروبية يؤدي لاستكمال نضوج الخلايا المتشجرة. تحدث الإشارة المباشرة عن طريق ارتباط مستقبلات النمط المتكرر على الخلايا المتشجرة (pattern-recognition receptors, PRR) والتي تتعرف على جزيئات نمطية مرتبطة بالفيروسات أو (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) البكتيريا أو الفطريات أو الأوالي. الإشارة غير المباشرة تحدث عبر ارتباط مستقبلات تول(Toll-like receptors) بالإضافة إلى مستقبلات الجزيئات النمطية على الميكروبات ومستقبلات مستحثات الخلايا

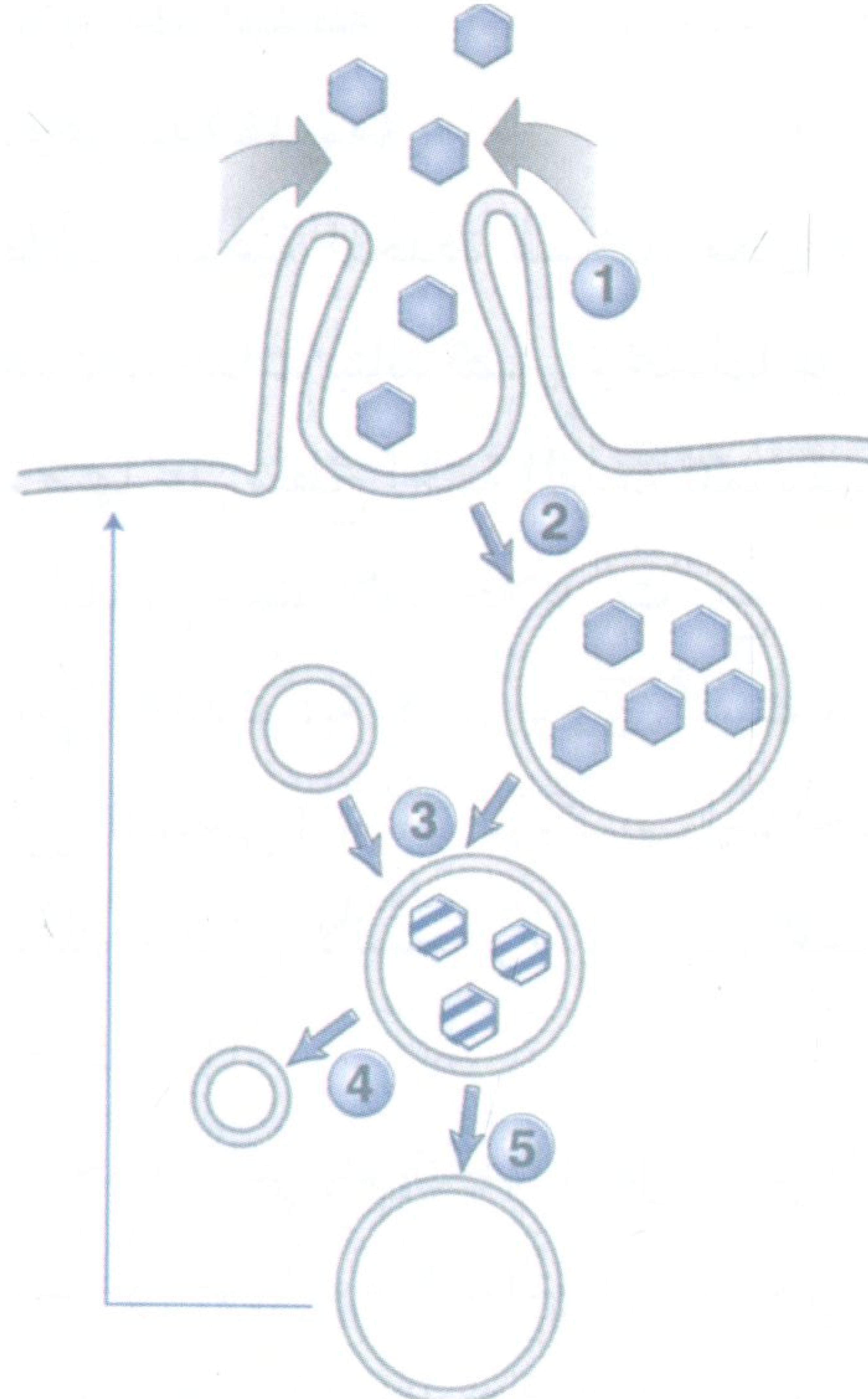
ومستقبلات جزيئات عامل تنخر السرطان ومستقبلات القلوبينات المناعية أو مؤشرات موت الخلية. هنالك عدة أنواع من مستقبلات النمط المتكرر وذلك يعتمد على طبيعة الميكروب وبالتالي يساعد الخلايا المتشجرة على تحديد طبيعة الاستجابة المناعية.



الشكل رقم(١ , ٥) النتوءات المحاطة بالكلاسرين. يتم ابتلاع الجزيئات أو الميكروبات عن طريق مستقبلات في مواقع مخصصة على سطح الخلايا البلعمية تسمى النتوءات المحاطة بالكلاسرين. الكلاسرين بروتين ثلاثي سايتوبلازمي له خاصية التوجه إلى داخل الخلية ثم الانفصال عن الغشاء الخارجي مكوناً حويصلة تحتوي على المادة التي تم ابتلاعها.

ورغم أن الآلية الفسيولوجية لنضوج الخلايا تحتاج لتوضيح في بعض الجوانب إلى أن جزءاً من هذا المسار يحتاج لهجرة الخلايا، فالإشارات المباشرة أو غير المباشرة تؤدي لتغيير الخصائص الالتصاقية للخلايا المتشجرة وينتج عن ذلك هجرة الخلايا من الأنسجة إلى العقد الليمفاوية المجاورة. المرحلة الأخيرة من النضوج تحتاج لتمركز الخلايا المتشجرة في المناطق الغنية بخلايا "ت". في الأعضاء الليمفاوية الثانوية حيث تتفاعل مع خلايا "ت". الخلايا المتشجرة الناضجة تمتاز بوجود تركيز عال من مركبات المستضد المحملة على جزيئات (التوافق النسيجي وجزيئات التنبيه المساعدة والجزيئات

اللاصقة). وأيضا تفرز مستحثات جاذبة للخلايا وتظهر على سطحها جاذبات كيميائية (chemokines) لجذب خلايا "ت".



الشكل رقم(٢ ,٥) البلعمة. تعتمد هذه الطريقة على احتواء جزء من غشاء الخلية للميكروب ثم ينفصل هذا الجزء مكوناً حويصلة. تلتحم حويصلات أخرى تحتوي على أنزيمات بهذه الحويصلة ويتم تحلل المادة ومن ثم نقلها لجزء آخر داخل السايتوبلازم . الحويصلة الفارقة تعود مرة أخرى لسطح الخلية.

الخلايا البلعمية الكبيرة: (خ.ب.ك):

الخلايا البلعمية الكبيرة الساكنة والخلايا وحيدة النواة أقل كفاءة من الخلايا المتشجرة في تنبيه خلايا "ت". ومثل الخلايا المتشجرة فالخلايا البلعمية الكبيرة لها نشاط في البلعمة ولكنها على خلاف الخلايا المتشجرة لا تظهر على سطحها جزيئات مركب التوافق النسيجي II (م.ت.نII). وعند تنشيطها تفتقد خاصية الهجرة التي تميز الخلايا

المتشجرة بالإضافة إلى أنها أقل كفاءة من تنبيه خلايا "ت" الساكنة. ولكن عندما يتم تنشيطها تظهر بسرعة جزيئات مركب التوافق النسيجي II على سطحها وتكتسب خاصية إعادة تنبيه خلايا "ت" المنشطة.

معالجة المستضد وعرضه (تقديمه)

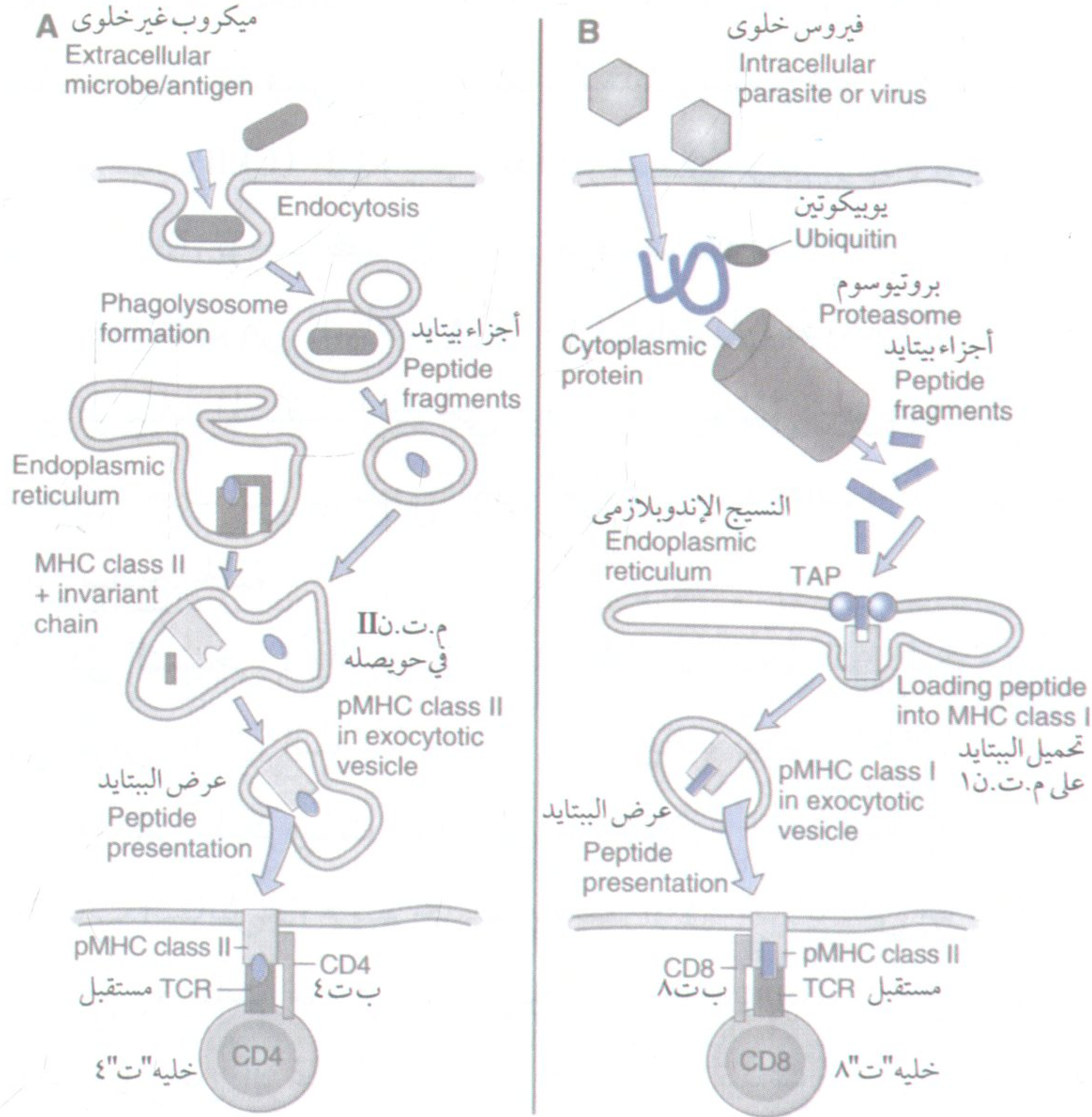
تتطلب الاستجابات المناعية المحددة لمستضد معين معالجة بروتين المستضد بواسطة إنزيمات وتفكيكه لوحدات ببتايد قصيرة وتحميلها على جزيئات مركب التوافق النسيجي ومن ثم عرضها على سطح الخلية المقدمة للمستضد. الاستجابات المناعية المكتسبة تحدث نتيجة لتفاعل مستقبلات خلايا "ت" مع مركب الببتايد المحمل على مركب التوافق النسيجي. تحدد نوعية مصدر بروتين المستضد ما إذا كان سيحمل على جزيئات مركب التوافق النسيجي I أو II. البروتينات الخارجية أو الخارج الخلايا مثل البكتيريا والبروتينات المتواجدة في الأنسجة والسوائل يتم تحميلها على جزيئات مركب التوافق النسيجي II (م.ت.نII).

أما البروتينات الداخلية أو التي يتم إنتاجها داخل سايتوبلازم الخلية، مثل بروتينات الفيروسات فيتم تحميلها على جزيئات مركب التوافق النسيجي I (م.ت.نI).

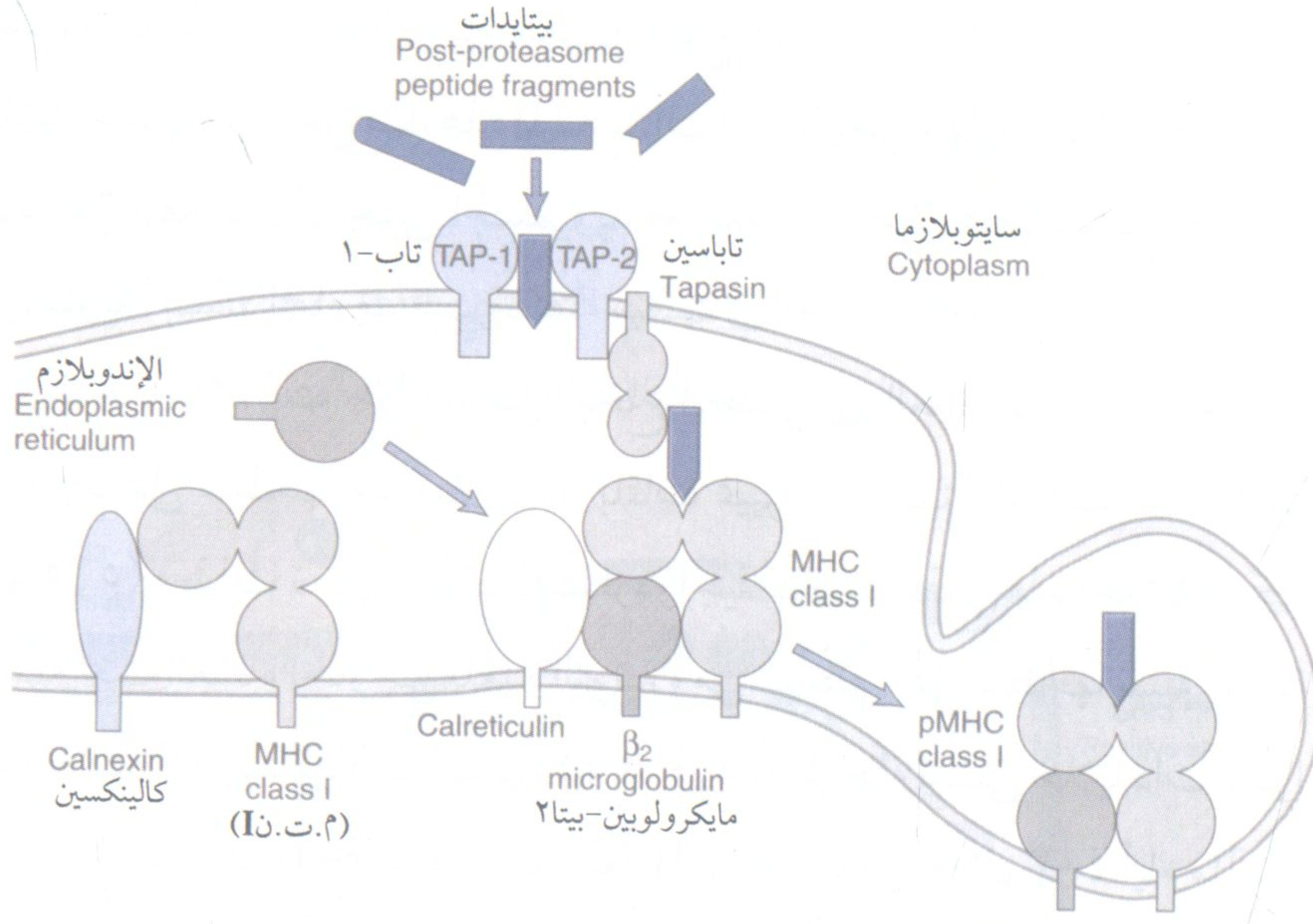
مركب التوافق النسيجي II والبروتينات الخارجية: يتم احتواء جزيئات البروتينات الخارجية التي تم ابتلاعها بواسطة المستقبلات على سطح الخلايا البلعمية في جويصلات حمضية الوسط داخل الخلية تسمى "فاقوسومات" (الشكل رقم ٣أ , ٥). ومن ثم تلتئم معها حويصلات تحتوي على إنزيمات تسمى "لايسوسومز" لتكون ما يعرف بالـ"فاقولايسوسوم" (Phagolysosome). يتم تفكيك البروتين داخل هذه الحويصلة إلى ببتيدات وتسمى هذه الخطوة معالجة المستضد. في نفس الوقت يتم إنتاج جزيئات مركب التوافق النسيجي II داخل النسيج الإندوبلازمي للخلية (Endoplasmic reticulum) ويرتبط بها يعرف بالسلسلة غير المتغيرة (invariant chain) . الهدف من هذه السلسلة البروتينية هو منع ببتيدات الخلية الذاتية من الارتباط بمركب م.ت.نII حتى تتوفر ببتيدات البروتين الخارجي.

يرتبط هذا المركب بالفاقولايسوسوم ومن ثم بالببتايد. تنشطر السلسلة البروتينية ويبقى منها حوالي ٢٤ حامض أميني مرتبط بالببتايد ويسمى هذا المركب الببتايد المرتبط بالسلسلة و م.ت.نCLIP) .II) ويبقى هذا المركب في موقع ارتباط ببتيدات المستضد في تجويف م.ت.نII. توجد أيضا جزيئات تعرف بمستضدات الخلايا البيضاء (د.م.). ووظيفة هذه الجزيئات هي المساعدة في إزاحة الببتايد المرتبط بالبروتين (CLIP) وتوفير المكان لارتباط ببتايد المستضد الخارجي. بعد ذلك يتم نقل الحويصلات المحتوية على ببتايد المستضد و م.ت.نII إلى سطح الخلية لعرضه. مستضدات الخلايا البيضاء (د.م.) لا تظهر على سطح الخلية.

مركب التوافق النسيجي I والبروتينات الداخلية: لا تدخل كل الميكروبات الممرضة الجسم عن طريق الخلايا البلعمية. بعض الميكروبات تتفادى الخلايا البلعمية، فمثلاً الفيروسات وبعض الميكروبات تدخل إلى سايتوبلازم الخلية مباشرة. وتجدر الإشارة إلى أن بروتينات السايتوبلازم يتم تحليلها بإستمرار في الخلايا التي بها نواة. تتحد هذه البروتينات مع جزيئات من بروتين يوبيكوتين Upiquitin)) داخل الخلية (الشكل رقم ٣ب , ٥) وعلى الرغم من أن آلية تحليل البروتينات غير واضحة تماماً إلا أن ارتباطها ببروتين اليوبيكوتين يبدو هاما لتفكيك البروتين بواسطة مركب بروتيني في السايتولازم يسمى بروتيوسوم (Proteosome). بعد تحللها يتم ترحيل الببتايد إلى الشبكة الإندوبلازمية (endoplasmic reticulum) ويوجد بروتين يسمى البروتين المرتبط بمعالجة المستضد (TAP) يعمل كحارس للشبكة الإندوبلازمية. تقوم هذه البروتينات بتحميل ببتيدات مكونة من حوالي ٦ إلى ٢٥ حمض نووي من السايتوبلازم إلى الشبكة الإندوبلازمية. وتتحد جزيئات من مركب التوافق النسيجي I المنتجة مع بروتين جابيرون يسمى كالنيكسين (Calnexin) .(الشكل رقم٤ , ٥) هذا البروتين يرتبط بجزئ مركب التوافق النسيجي بيتامايكروقلوبين. يتم لاحقا استبدال هذه البروتينات ببتيدات بروتين المستضد ويؤدي ذلك لتكوين مركب ثابت على سطح الخلية. في حالة عدم وجود ببتايد للمستضد يتحلل المركب.



الشكل رقم(٣أ.ب , ٥). مسارات تقديم المستضدات. طريقة دخول ومعالجة المستضدات داخل الخلايا تؤثر على نتيجة الاستجابة المناعية. (أ) الميكروبات غير الخلوية يتم ابتلاعها من حويصلات تلتحم مع حويصلات إنزيمية ومن ثم يتم تحليلها على ببتايدات قصيرة. ترتبط هذه الببتايدات مع جزيئات (م. ت. ن .II) داخل حويصلة ويتم نقلها إلى سطح الخلية حيث تتعرف عليه مستقبلات على خلايا «ت»٤. (ب) بعض الميكروبات مثل الفيروسات تدخل سايتوبلازم الخلية مباشرة يتم تحليل الفيروسات داخل مركب إنزيمات البروتيوسوم. تدخل الببتايدات الصغيرة إلى الغشاء الإندوبلازمي. يتم تحميل الببتايد بواسطة بروتينات (تاب) على جزيئات (م. ت. ن I). من ثم تنتقل هذه المركبات إلى سطح الخلية وتتعرف عليها مستقبلات على سطح خلايا «ت»٨.



الشكل رقم (٤ ,٥). الناقل المرتبط بمعالجة المستضد (تاب). تحطم إنزيمات البروتيوسوم البروتينات إلى ببتايدات ثم تنتقل إلى الغشاء الإندوبلازمي بواسطة البروتينات الناقلة (تاب-١ وتاب-٢) يرتبط الكالنيكسين بجزيئات (م. ت. ن I) التي تم إنتاجها ويساعد من ارتباط جزء المايكروقلوبين بيتا ٢. ثم يحل الكالرتيكيولين مكان الكالنيكسين. يقوم بروتين ثالث يسمى تاباسين بربط الببتايد داخل م. ت. ن-١. إذا لم يتم تحميل الببتايد فإن مركب التوافق النسيجي (م. ت. ن) المرتبط بالمايكرقلوبين بيتا-٢ يتحلل بسرعة.

تطور خلايا "ت" الليمفاوية

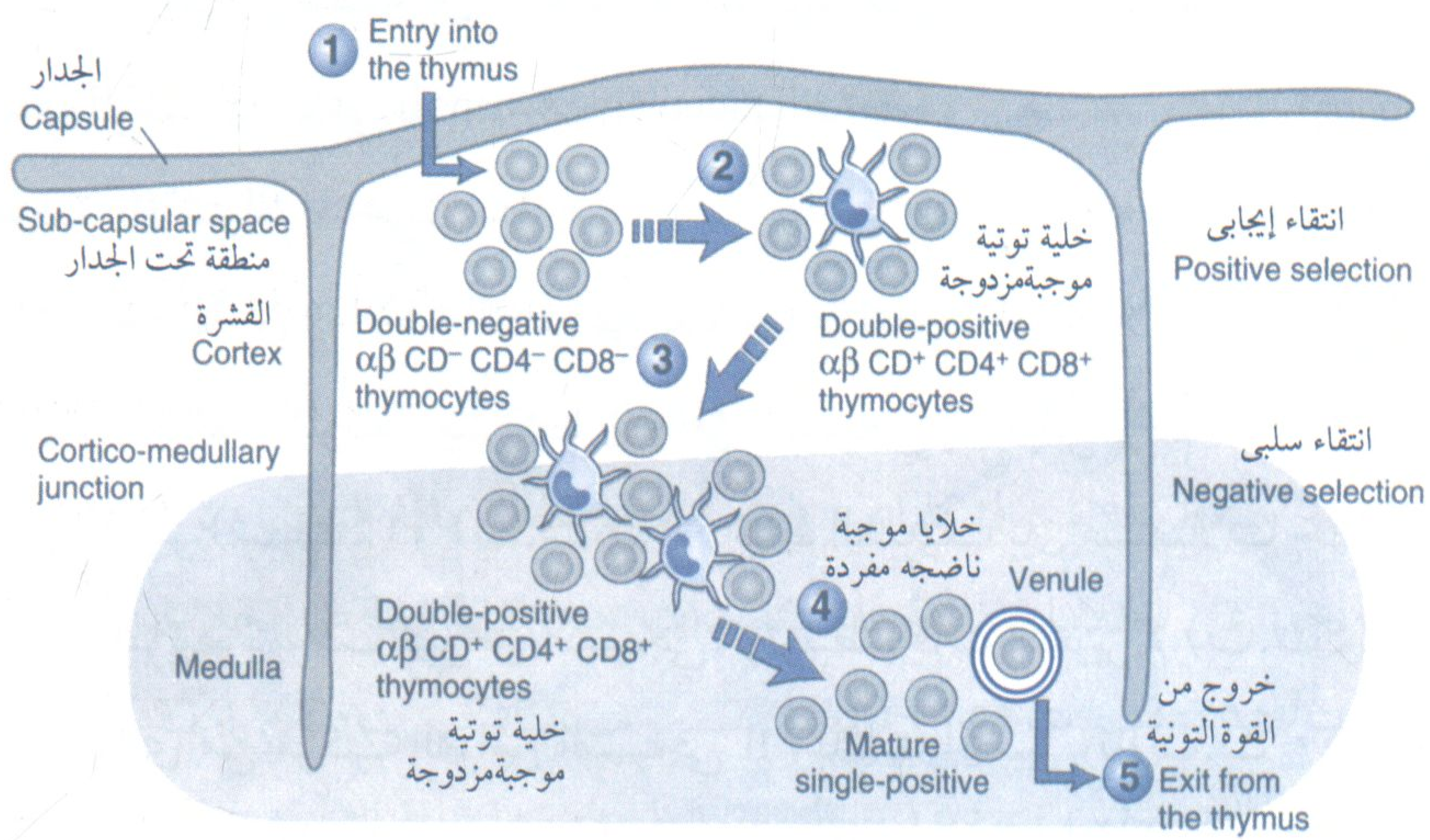
من الخصائص الأساسية في الجهاز المناعي التمييز بين "الذات" و "غير الذات". وهنالك تنوع في إنتاج مستقبلات المستضدات والتي ربما لا يتعرض الإنسان لبعض أنواعها طوال حياته. وبناء على ذلك يمكن تحديد ثلاثة أنواع من هذه المستقبلات. نوع منها مبرمج لاستقبال مستضدات لا يمكن التعرض لها ونوع يتعرف على ببتيدات

الميكروبات الممرضة والأجسام الغريبة ونوع يتعرف على المستضدات التي تنتجها خلايا الجسم. والتفاعل ضد هذه المستضدات الذاتية يعني مهاجمة خلايا الجسم بالجهاز الذي من المفترض أن يحمي الجسم ويدافع عنه. ولتحقيق هذا الهدف تخضع الخلايا الليمفاوية "ت" لانتقاء موجب وانتقاء سالب في الغدة التوتية.

تهاجر خلايا "ت" الأولية من النخاع العظمي إلى الغدة التوتية وفي هذه المرحلة لا توجد على سطحها مستقبلات أو باقات تمييز (ب.ت٤) أو (ب.ت٨) (الشكل رقم ٥ ,٥) وبذلك تسمى خلايا ذات ازدواجية سالبة. تتطور هذه الخلايا وتتكاثر في المنطقة تحت الغشاء الخارجي للغدة التوتية ومن ثم تظهر على سطحها نسبة بسيطة من مستقبلات ألفا وبيتا وباقات التمييز ٤ و ٨. في هذه المرحلة تسمى خلايا ذات ازدواجية موجبة. تتحرك هذه الخلايا إلى داخل الغدة التوتية وتموت خلال ٣-٤ أيام مالم تتعرف المستقبلات على سطحها على مركبات التوافق النسيجي من النوع I أو II . على سطح الخلايا التوتية المتشجرة. ويسمى هذا المسار بالانتقاء الإيجابي. وعلى الرغم من أن آلية الانتقاء الإيجابي غير واضحة إلا أن التعرف الجزئي على مركب التوافق النسيجي II بواسطة خلايا "ت" ٤ وعلى مركب التوافق النسيجي I بواسطة خلايا "ت٨" لابد أن يحدث. خلايا "ت" التي تتعرف على مركب التوافق النسيجي الذاتي تنجو من الموت وتبقى. وبذلك فالخلايا التي يتعرف مستقبلها على مركب التوافق النسيجي I تصبح خلايا "ت"٨، والخلايا التي يتعرف مستقبلها على مركب التوافق النسيجي II تصبح خلايا "ت" ٤.

جزيئات مركب التوافق النسيجي I و II لا تظهر على السطح إلا في حالة تحميلها بالببتايد. وتتواجد في خلايا الغدة التوتية المقدمة للمستضد جزيئات من داخل الجسم (الذات) ويتم تقديمها للخلايا الليمفاوية ذات الازدواجية الموجبة في الجزء الداخلي اللبي في الغدة التوتية. الخلايا التي تتفاعل بقوة مع جزيئات التوافق النسيجي تنتهي بالموت المبرمج (Apoptosis) وهذا ما يعرف بالانتقاء السالب. الخلايا التي تنجو من

مرحلة الانتقاء تهاجر من الغدة التوتية إلى الأنسجة والأعضاء الليمفاوية وتصبح خلايا "ت". باتباع الانتقاء السالب والموجب يضمن الجهاز المناعي المكتسب وجود خلايا "ت" ليمفاوية تحمل مستقبلات تتفاعل مع الببتيدات من غير مستضدات "الذات" عندما تكون مرتبطة بجزيئات مركب التوافق النسيجي الذاتي وفي نفس الوقت يتم التخلص من كل خلايا "ت" التي يمكنها التفاعل ضد "الذات".



الشكل رقم(٥ , ٥). الانتقاء السلبي والإيجابي في الغدة التوتية. تدخل الخلايا من النخاع العظمي إلى منطقة تحت الجدار في الغدة التوتية وتسمى سالبة مزدوجة تكتسب هذه الخلايا مستقبلات وباقات تمييز (ب ت٣، ب ت٤ وب ت٨) وتسمى موجبة مزدوجة. تموت هذه الخلايا في خلال ٣ إلى ٤ أيام إذا لم تتعرف على م. ت. ن I أو II على خلايا لب الغدة التوتية المتشجرة. تسمى هذه المرحلة انتقاء إيجابي. الخلايا التي ترتبط بقوة مع جزيئات التوافق النسيجي تدخل مرحلة موت مبرمج وتسمى هذه المرحلة انتقاء سلبي. الخلايا التي تمر عبر مراحل الانتقاء الإيجابي والسلبي تحمل على سطحها مستقبل المستضد و(ب ت٤) أو (ب ت٨) وتخرج هذه من الغدة التوتية كخلايا «ت» مكتملة النمو.

رصد المستضدات المحدد بواسطة خلايا "ت" الليمفاوية

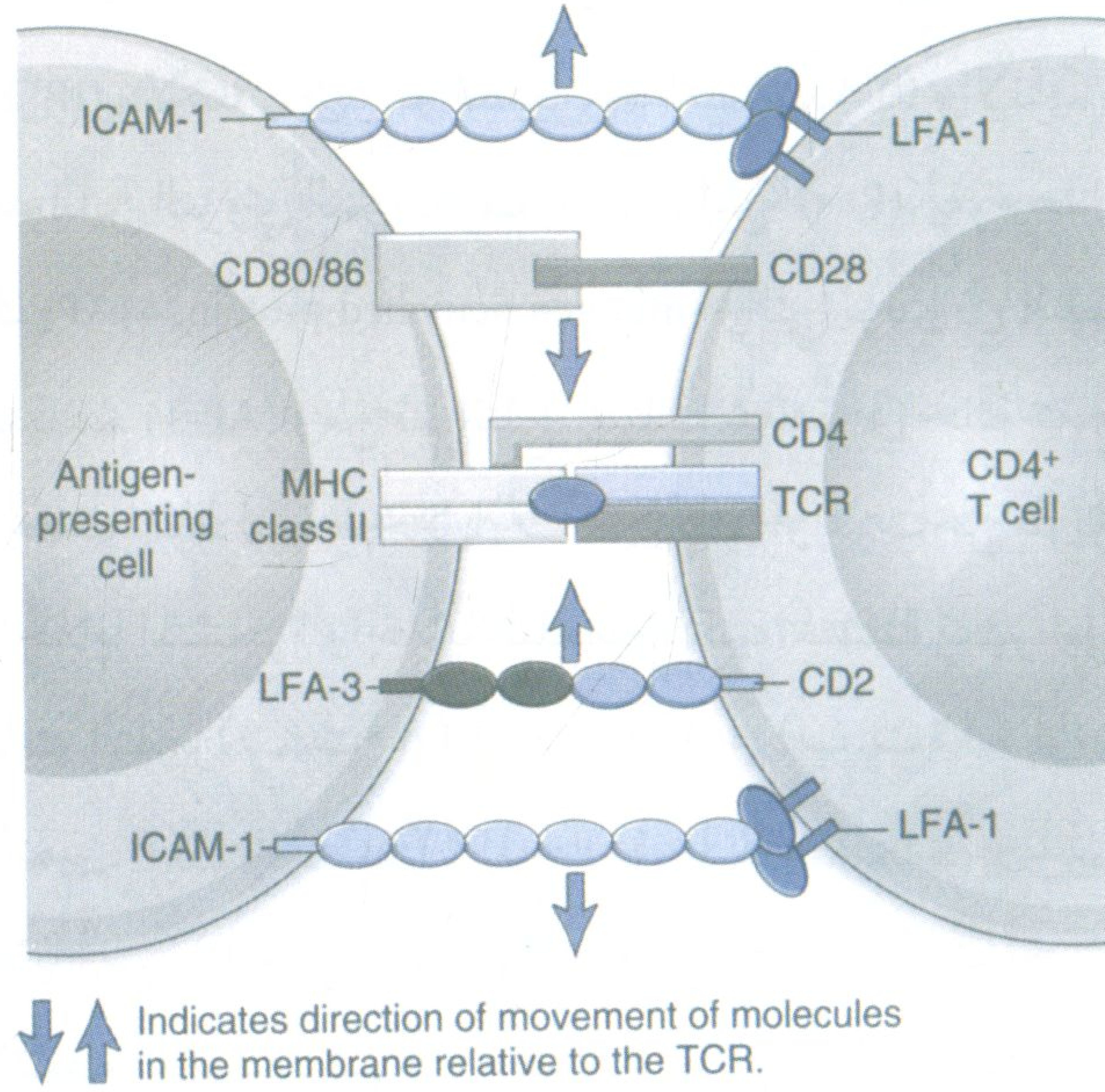
تتحكم خلايا "ت" في الجهاز المناعي المكتسب. وعلى النقيض من خلايا الجهاز المناعي الطبيعي فمستقبلات خلايا "ت" المحددة لمستضدات معينة لا يمكنها التعرف على جزيئات ذائبة ولكن تتعرف فقط على الجزيئات المرتبطة بمركب التوافق النسيجي. وتتأثر طبيعة استجابة خلايا "ت" للمستضدات المختلفة لدرجة كبيرة بطبيعة تقديم المستضد. وتسمى المنطقة بين الخلايا المقدمة للمستضدات وخلايا "ت" عند ارتباطها بمنطقة الاشتباك المناعي (Immunologic synapse) .

التعرف- الاشتباك المناعي:

الخطوة الأولى في الاشتباك المناعي تبدأ عندما تتعرف المستقبلات على خلايا "ت" ببتيدات المستضد المرتبطة بمركب التوافق النسيجي (الشكل رقم ٦ ,٥). وتدعم باقات التمييز (ب.ت٤) و (ب.ت٨) الارتباط الضعيف بين مستقبلات خلايا "ت" والببتايد المرتبط بمركب التوافق النسيجي. وترتبط باقات التمييز ٤ (ب.ت٤) بالجزء غير الببتيدي من مركب التوافق النسيجي II وباقات التمييز ٨ (ب.ت ٨٠) بالجزء غير الببتيدي من جزيئات مركب التوافق النسيجي I. وتجدر الإشارة إلى أن خلايا "ت" تحمل باقات تميز ٤ أو باقات تمييز ٨ على سطحها وليس كلتيهما. وبناء على ذلك فاستجابات خلايا "ت"٤ تكون موجهة ضد المستضدات المتواجدة خارج الخلايا واستجابات خلايا "ت"٨ ضد المستضدات المتواجدة داخل الخلايا.

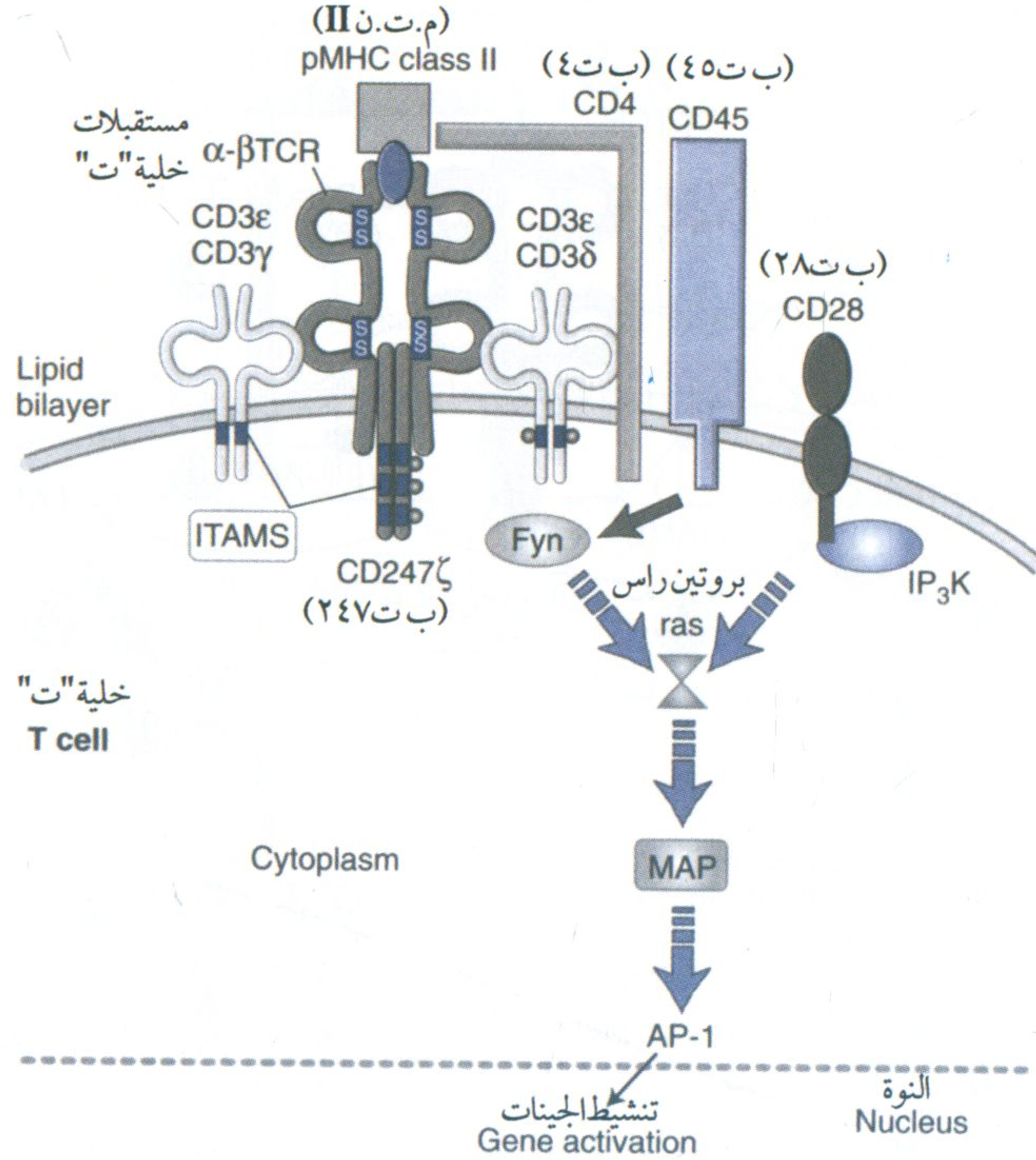
ارتباط مستقبل الخلية والببتايد ومركب التوافق النسيجي وباقات التمييز ٤ و ٨ تبعث إشارة لخلايا "ت". هذه الإشارة الأولية هامة ولكنها غير كافية لتنشيط الخلايا لتتكاثر وتتحول. وتوفر جزيئات مساعدة للتنبيه (Costimulator) الإشارة الثانية. إحدى هذه الجزيئات تسمى باقة التمييز ٤٥ (ب.ت٤٥) أو مستضد الخلايا البيضاء العام. (الشكل رقم ٧ ,٥). ويقوم جزء باقة التمييز ٤٥ عبر الجزء السايتوبلازمي الفوسفاتي

بتنشيط إنزيمات حركية داخل الخلية مثل "فاين" (Fyn). ويقوم الإينوسيتول الثلاثي الفوسفات (IP٣K) بالإضافة إلى باقة التمييز ٢٨ (ب.ت.٢٨) والإنزيم "فاين" بتنشيط عامل تغيير القواناين النووي الذي يعرف باسم "راس" (Ras). يقوم هذا العامل بتنشيط عدة بروتينات (mitogen activated protein, MAP) والتي تؤدي في النهاية لتنشيط عدة عوامل تعرف باسم (AP-1) ومن ثم إنتاج جينات محددة. في حالة عدم وجود العامل المنبه المساعد يحدث تثبيط لنشاط خلايا "ت" (anergy) أو تموت عن طريق الموت المبرمج (apoptosis). الخلايا المتشجرة والخلايا البلعمية الكبية النشطة تظهر على سحطها نسبة عالية من باقات التمييز(ب.ت٨٠) أو ب ٧-١ و (ب.ت٨٦) أو ب ٧-٢ وهذه ترتبط بباقة التمييز ٢٨ (ب-ت٢٨) الموجودة على خلايا "ت" وبذلك تعطى إشارة تنبيه ثانية لخلايا "ت" (الشكل رقم ٨, ٥) تعمل أيضا جزيئات أخرى كعوامل تنبيه مساعدة أو منشطة للاشتباك المناعي وتضم هذه تفاعل باقة إلتميز ٤٠ (ب.ت٤٠) التي تتواجد على الخلايا المقدمة للمستضدات مع المقابل لها على خلايا "ت" وهو باقة التمييز ١٥٤ (ب.ت١٥٤) (أيضا تسمى مستقبل ب.ت٤٠). ارتباط المستقبل بالببتايد يحفز ظهور (ب.ت١٥٤) والتي ترتبط بدورها بباقة التمييز ٤٠ (ب.ت٤٠) على سطح الخلايا المتشجرة والخلايا البلعمية الكبيرة. تفاعل ب.ت٤٠ - ب.ت١٥٤ يحفز ظهور ب.ت٨٠ و ب.ت٨٦ على الخلايا المقدمة للمستضدات. بالإضافة إلى ذلك، تزيد الخلايا المتشجرة والخلايا البلعمية الكبيرة في ظهور الجزيئات اللاصقة مثل جزئ الخلايا المناعية اللاصقة-١ (ICAM-1) الذي يرتبط بمقابله على خلايا "ت" وهو ما يسمى بمستضد الخلايا البيضاء الوظيفي-١ (LFA-1) . يظهر على سطح خلايا "ت" الساكنة شبيه بباقة التمييز ٤٥ (ب.ت٤٥) وهو مستضد الخلايا البيضاء العام (ب.ت.٤٥ ر.أ).



الشكل رقم(٦ , ٥). مجال الارتباط المناعي. يتعرف مستقبل خلايا «ت» على الببتايد المرتبط داخل م. ت. ن. تدعم جزئيات (ب ت٤) هذا الارتباط وتعطى إشارة تنبيه أولى لخلايا «ت». بالإضافة إلى ذلك ترتبط جزيئات (ل. ف أ-١) مع جزيئات خلوية لاصقة. تصدر إشارة تنبيه مساعدة. بارتباط (ب ت ٨٠/ ب ت ٨٦) على سطح الخلايا المقدمة للمستضدات مع (ب ت٢٨) على سطح خلايا «ت». يؤدي ذلك لتنشيط خلايا «ت».

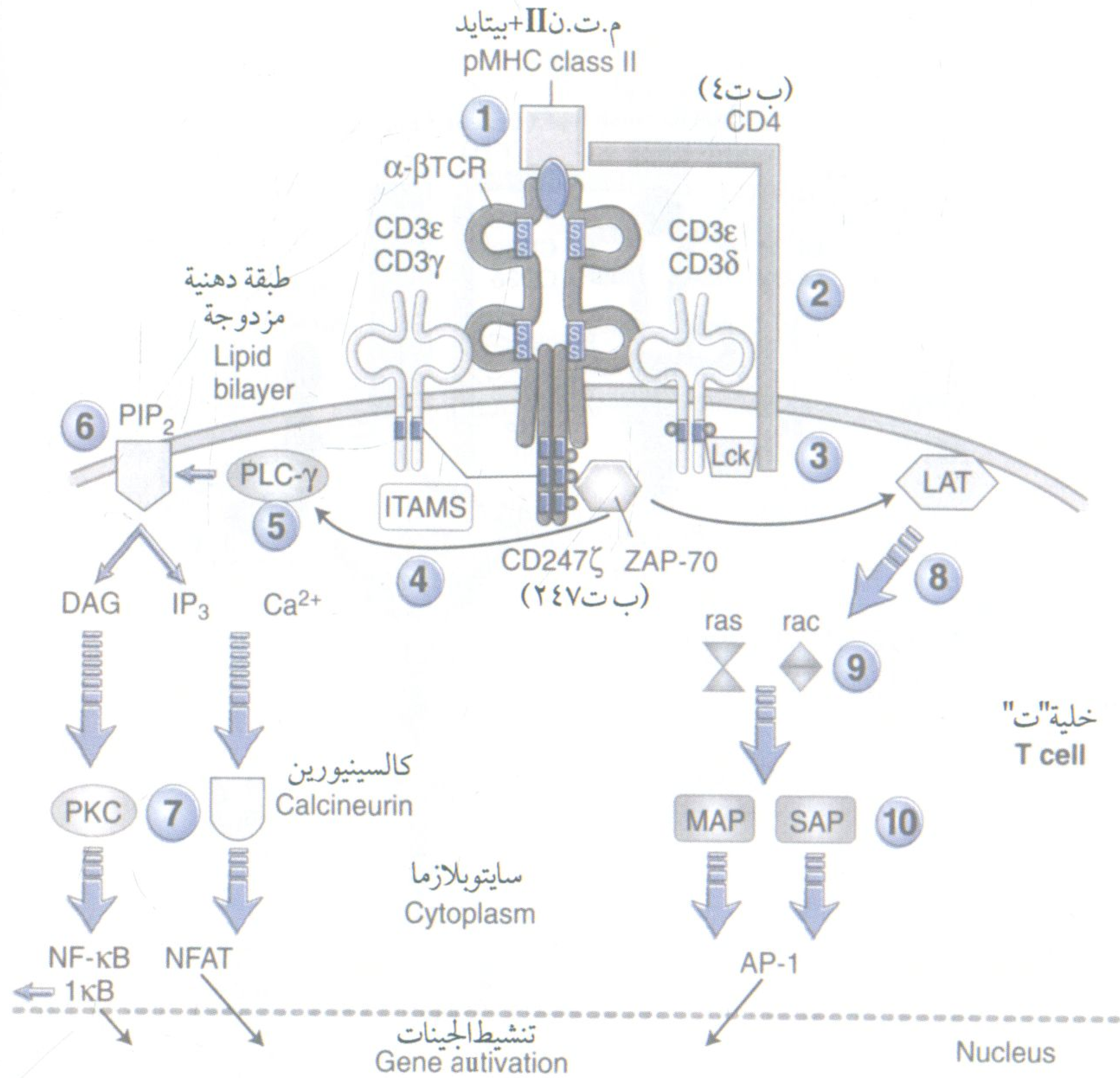
وعندما يتم تنشيط خلايا "ت" يظهر على سطحها بديل باقة التمييز ٤٥ والذي يعرف بباقة التمييز ٤٥ .ر.و (ب.ت ٤٥ ر.و) وهذا البروتين يرتبط بالمستقبل على سطح خلايا "ت" لتكون أكثر قابلية للتفاعل مع تركيز منخفض لمركب الببتايد وجزيئات التوافق النسيجي.



الشكل رقم(٧ ,٥). إشارات التنبيه المساعدة. تكوين مجال الارتباط المناعي يمهد لحدوث عدة إشارات تنبيه لخلايا «ت». ينشط مستضد الكريات البيضاء العام (ب ت٤٥) كاينيز إنزايم وينشط ب ت ٢٨ الكاينيز وإنزيمات أخرى بالإضافة إلى بروتين (راس). تؤدي هذه الخطوات إلى تنظيم الجينات داخل الخلية.

تأبير إشارة خلايا "ت":

يهدف الاشتباك المناعي لتثبيت التفاعل بين الخلايا المقدمة للمستضد وخلايا "ت" وإلى تحريك جزيئات خلايا "ت" على سطحها. يؤدي تلاصق الذيول السايتوبلازمية لهذه البروتينات إلى تنشيط عدة بروتينات وهي قواعد تنشيط معتمدة على التايروسين (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs, ITAMS)



الشكل رقم(٨ ,٥). إطلاق إشارات خلايا «ت». يحتوي مركب مستقبل خلايا «ت» على ببتايدات ألفا وبيتا والتي ترتبط مع الببتايد داخل م. ت. ن I ينشط (ب ت٤) عدة أنزيمات داخل الخلية مما يؤدي إلى تنشيط عدة جينات.

ويتكون "الأيتام" من جزئ تايروسين يفصل بينها حوالي ١٣ حمض أميني. وعلى الرغم من أن مستقبل المستضد يتعرف على ببتايد المستضد المرتبط بمركب التوافق النسيجي إلا أنه لا يستطيع إيصال التنبيه إلى داخل الخلية لأن الجزء السايتوبلازمي من السلاسل "ألفا وبيتا" و"قاما ودلتا" التي تكون المستقبل تفتقد لوجود بروتين "الأيتام" (ITAM). وبديلا عن ذلك يقوم مركب من جزيئات "أيتام" يعرف باسم باقة التمييز٣

(ب.ت٣) بالارتباط بالمستقبل ويكون مسؤولا عن إرسال الإشارات.

يتكون مركب باقة التمييز ٣ (مركب ب.ت.٣) من ٦ عديدة الببتايدات (٢ب.ت٣ + ١ب.ت٣قاما+ ١ب.ت٣دلتا+ ١ب.ت٢٤٧ ثنائي) (الشكلان رقما ٣, ٣ و١٠, ٤) ويحتوي كل جزء سايتوبلازمي من الثنائي على ٣ "أيتام" وباقي السلاسل تحتوي على "أيتام" واحد لكل منها.

عندما تتكون وحدة الاشتباك المناعي تتحد باقة التمييز ٤ (أو ب.ت٨) مع مركب التوافق النسيجي II (أو م.ت.ن١) كجزء من المركب الذي يحتوي الببتايد والمستقبل ويؤدي ذلك إلى تنشيط مجموعة من الإنزيمات (Src) في الذيل السايتوبلازمي لباقة التمييز ٤ أو ٨ (Lck).(الشكل رقم٤ ,٨) تؤدي هذه الخطوة إلى إضافة الفوسفور "للأيتام" على باقة التمييز ٣ ومن ثم ارتباط التايروسين كاينيز السايتوبلازمي والذي يسمى "ذاب٧٠" (ZAP-70). يؤدي ذلك لإضافة الفوسفور وتنشيط بقية وحدات الأيتام وجزيئات أخرى. تضم هذه إنزيم الفوسفور الدهني (PLC-8) ومنشط خلايا "ت" (LAT) والفوسفور الدهني الغشائي (PIP2, a membrane phospholipids) الذي ينشطر بواسطة إنزيم الفوسفور الدهني ليكون الإنوسيتول ثلاثي الفوسفات (IP3) والجلايسيرول الثنائي (diacylglycerol DAG) وهذه تعمل كمراسلات ثانوية. يؤدي تنشيط إنزيم الفوسفور الدهني إلى زيادة الكالسيوم الثنائي وتنشيط إنزيم الكالينيورين (Calineurin). ذلك يحفز العامل النووي لخلايا "ت" المنشطة (nuclear factor of activated T cells, NFAT) وهذه الخطوة ضرورية لتحفيز جينات المستحثات مثل مستحث الخلايا -٢ (IL-2)(م.خ٢) ومستحث الخلايا -٤ (م.خ٤). وجود الجلايسيرول الثنائي مع الكالسيوم ينشط بروتين كاينيز "سي" (PKC) الذي يؤدي لهجرة العامل النووي "ك.ب" (NF-KB) من السايتوبلازم إلى نواة الخلية وهذا ينشط عدة إنزيمات محفزة لجينات المستحثات. (Cytokine genes). يؤدي عدد من البروتينات إلى تنشيط متوالٍ لعدة مجموعة إنزيمات عبر مسار (MAP Kinase) أو(SAP) (stress-activated protein) وهذا

ينشط بدوره عامل البروتين المنشط-١ (Ap-1) الذي يحفز بدوره الجينات والعوامل التي تنتج مستحثات الخلايا والمستقبلات بالإضافة إلى تكاثر وتطور خلايا "ت". وتعتمد الاستجابة المناعية على عدة عوامل والتي لم يتم فهمها حتى الآن .

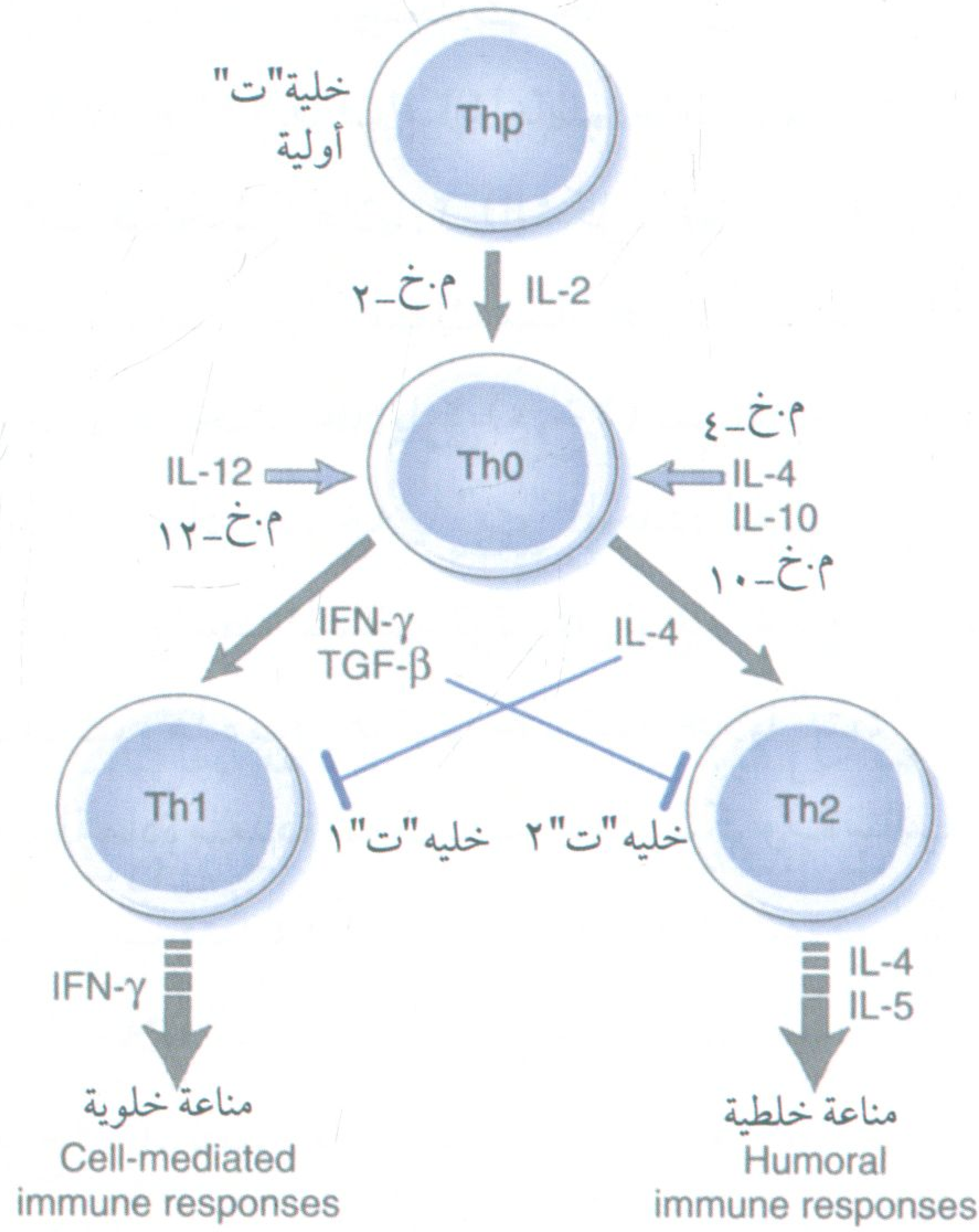
خلايا "ت" المنشطة أو المؤثرة

التفاعل الأولى لخلايا "ت" هام في تطور الاستجابة المناعية، فالتعرف على المستضد بواسطة خلايا "ت" ضروري لتكاثر وتطور خلايا "ت". ولقد رأينا سابقا أن خلايا ت"٤" تتعرف على الببتايدات الخارجية المرتبطة بجزيئات (م.ت.ن II) ، وخلايا ت"٨" تتعرف على الببتايدات الداخلية المرتبطة بجزيئات (م.ت.نI) خلايا "ت"٤ تسمى خلايا "ت" المساعدة لأنها تساعد خلايا أخرى في نشاطها، وتتفاعل مع المستضدات ومن ثم تتطور في واحد من مسارين. أحد هذه المسارات يؤدي لإنتاج خلايا "ت المساعدة ١" وهذه تتفاعل مع المستضدات الداخلية الخلوية وتجذب وتنشط الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا وحيدة النواة. المسار الثاني يؤدي لتطور خلايا "ت" المساعدة "|٢" وهذه تتفاعل مع الميكروبات الممرضة الخارجية وتنبه خلايا "ب" لتتطور وتتحول لخلايا بلازمية وتنتج أجساماً مضادة. الخلايا المقدمة للمستضد وخلايا أخرى تلعب دوراً مؤثراً في تحديد نوعية الاستجابة عن طريق خلايا "ت" "١" أو خلايا "ت" "٢". خلايا "ت" "٨" تؤدي وظيفة تسميم الخلايا المصابة وأيضا تعمل كخلايا مثبطة. خلايا "ت" السامة للخلايا تؤدي لتحلل الخلايا المصابة بالفيروسات والخلايا السرطانية ومعظم الرقع الغريبة المغروسة. خلايا "ت" المثبطة توقف الاستجابة المناعية عندما تفي بالغرض المطلوب.

خلايا "ت المساعدة ١" (ب.ت٤) :

تتفاعل خلايا ت "المساعدة ١" ضد الميكروبات الخلوية أو المستضدات المتواجدة داخل الخلايا. عندما يتم تنشيط هذه الخلايا عن طريق الاشتباك المناعي تنتج عدة

مستحثات خلايا ومستقبلات مستحثات خلايا. في البداية تفرز خلايا "ت٤" مستحث الخلايا ٢ (م.خ٢) (يعرف سابقا باسم عامل نمو خلايا "ت") وتظهر على سطحها مستقبلات لمستحث الخلايا ٢ (الشكل رقم ٩ , ٥) في هذه النقطة تعرف الخلايا بخلايا "ت أو" حيث إنها لم تسلك مسار خلايا " ت المساعدة ١" أو خلايا "ت المساعدة ٢". ارتباط مستحث الخلايا ٢ (م.خ٢) بمستقبله على سطح الخلايا يؤدي لتكاثر الخلية وبذلك يزداد عدد خلايا "ت" المحددة لنفس نوع المستضد. بالإضافة إلى ذلك فطبيعة التنبيه بواسطة المستضد تؤثر على نوعية المستحثات التي تنتجها الخلايا المقدمة للمستضدات، وهذه بدورها تؤثر على تطور خلايا "ت٤".. فإذا تم تنبيه خلايا المستضدات بواسطة مادة متعددة السكريات الدهنية لميكروب سالب الجرام (LPS) فباقة التمييز ١٥٥ (مقابل ب.ت٤٠) أو/ و إنترفرون قاما) الذي تم إنتاجه بواسطة الخلايا الطبيعية القاتلة أو خلايا "ت" فإن الخلية المقدمة للمستضدات تنتج أيضا مستحث الخلايا ١٢. (م.خ١٢). تظهر على سطح خلايا "ت٤" المنشطة مستقبلات لمستحث الخلايا ١٢ (م.خ١٢) ومستحث الخلايا -٤ (م.خ٤) وإنترفيرون قاما. ارتباط مستقبل المستحث ١٢ (م م خ١٢) يحفز خلايا "ت" لتأخذ مسار خلايا "ت المساعة ١" والتي بدورها تنتج مستحثات خلايا مثل إنترفيرون قاما وعامل نخر السرطان (TNF) وعدة جاذبات خلايا (chemokines). هذه الخطوات تؤدي لزيادة انجذاب الخلايا البيضاء لمنطقة التفاعل وتنشيطها. يتم أيضا ظهور الجزيئات اللاصقة مثل (LFA-1) وعامل المستضد المتأخر-٤ (VLA-4) ويزداد تركيزها على خلايا "ت المساعدة ١". وكما سنرى لاحقا، فهذه الجزيئات هامة لهجرة خلايا "ت" إلى منطقة العدوى الميكروبية. إفراز خلايا "ت المساعدة ١" لمادة الإنترفيرون قاما تنبه الخلايا المتشجرة والخلايا البلعمية الكبيرة لإنتاج مستحث الخلايا ١٢ (م.خ١٢) والذي يدفع بدوره تطور خلايا "ت٤" في مسار خلايا "ت المساعد ١". على النقيض من ذلك فإن الإنترفيرون قاما يعطي إشارة سالبة لتطور وتكاثر خلايا "ت٤" في مسار خلايا "ت المساعدة ٢".



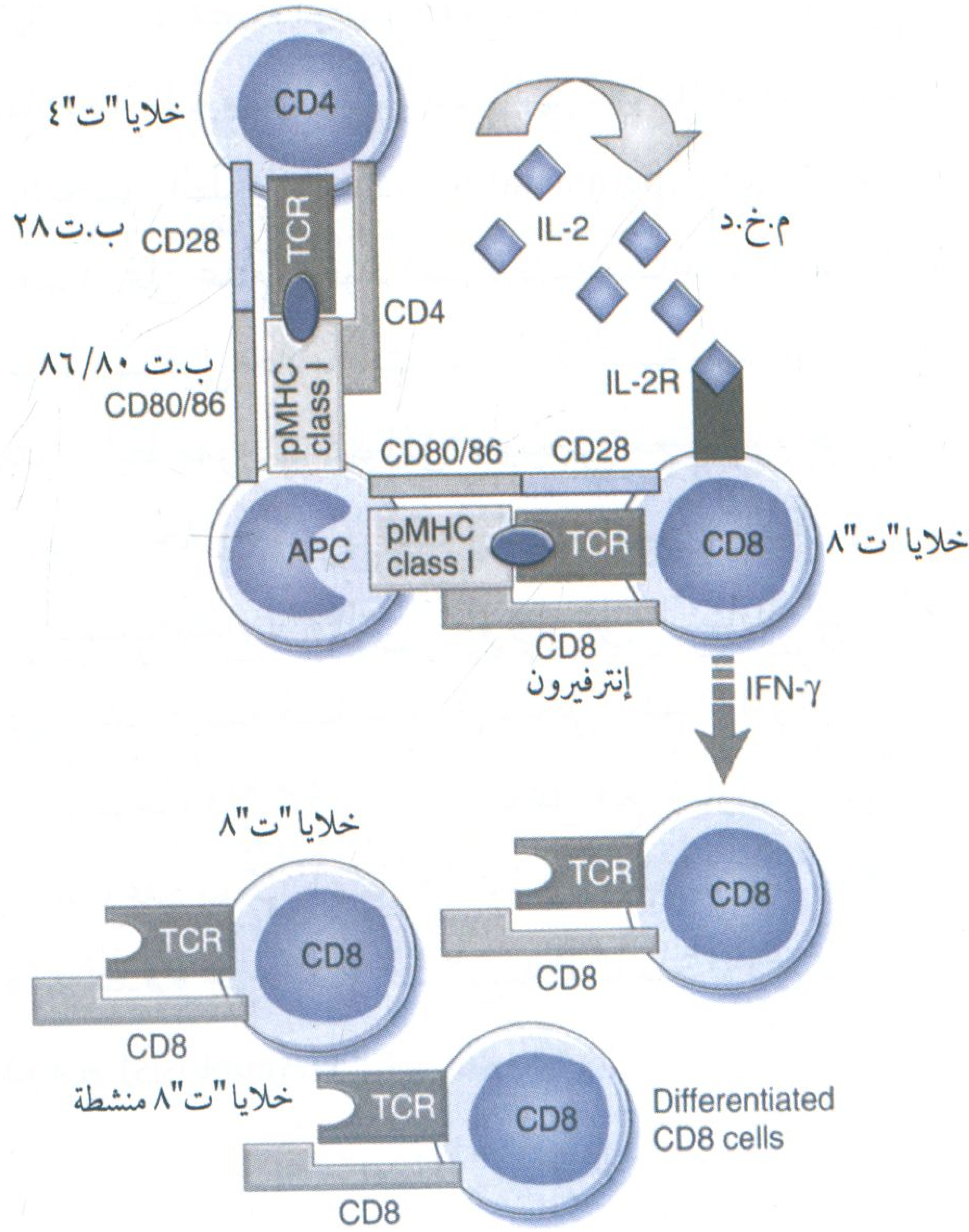
الشكل رقم(٩ , ٥) تطور خلايا «ت»١ وخلايا «ت»٢. تسمى خلايا «ت» قبل تنشيطها خلايا «ت» المساعدة. تفرز هذه الخلية مستحث الخلايا-٢ (م. خ٢) والمستقبل (م. خ٢) فتتكاثر الخلايا. بتأثير مستحثات في الخلايا المقدمة للمستضدات تأخذ هذه الخلايا مسار خلايا «ت»١ أو مسار خلايا «ت»٢. مستحث الخلايا ١٢ (م. خ-١٢) يؤدي لمسار خلايا «ت»١، فتفرز إنترفيرون-قاما وعامل نمو خلايا «ت» وهذه تؤدي لمناعة متواسطة بالخلايا. أما مستحث الخلايا-٤ (م. خ-٤) فيؤدي لمسار خلايا «ت»٢، فتفاعل (م. خ-٤) و(م. خ-١٠) تؤدي لمناعة متواسطة بالأجسام المضادة. إنترفيرون. قاما يثبط خلايا «ت»-٢ و(م. خ-٤) و(م. خ-١٠) تثبط خلايا «ت»-١.

خلايا "ت المساعدة ٢" (ب.ت٤):

تنشيط خلايا "ت ٤" عبر الاشتباك المناعي ربما يؤدي لتطورها في مسار خلايا "ت المساعدة ٢". وكما رأينا سابقا تنشيط الخلايا يؤدي لإنتاج عدة مستحثات خلايا ومستقبلات مستحثات خلايا. في حالة وجود مستحث الخلايا ٤ (م.خ٤) عند بدء تنشيط خلايا ت، فإن مستقبل مستحث الخلايا ٤ (م م خ٤) ينبه لإنتاج جزيئات أكثر من مستحث الخلايا ٤ ومستقبل مستحث الخلايا ٤ (م م خ٤) (الشكل رقم ٩ ,٥) هنالك عدة مصادر لإنتاج مستحث الخلايا ٤ (م.خ٤)، خلايا ت الطبيعية القاتلة (NKT cells) (وهذه مجموعة متخصصة من خلايا "ت" تحمل صفات الخلايا الطبيعية القاتلة في جهاز المناعة الطبيعية أكثر من صفات خلايا "ت" في جهاز المناعة المكتسبة). الخلايا البدينة وخلايا "ت المساعدة ٢" وليس هنالك تفسير واضح لما يدعي خلايا "ت" الطبيعية القاتلة والخلايا البدينة لإفراز مستحث الخلايا ٤. بعض علماء المناعة يعتقد أن ارتباط باقة التمييز ١ (ب.ت.١) مع دهنيات الميكروبات يؤدي لإفراز مستحث الخلايا ٤ بواسطة خلايا "ت الطبيعية القاتلة". ومثل تفاعل مستحث الخلايا ٢ (م خ ٢) فتفاعل مستحث الخلايا ٤ مع مستقبله يؤدي لتنبيه الخلايا فتبدأ في التكاثر وإنتاج أعداد كبيرة من الخلايا تكون محددة لنفس المستضد. ومستحث الخلايا ٤(م خ ٤) مثبط قوي لتطور خلايا "ت" في مسار خلايا "ت المساعدة ١" مستحث الخلايا ٤ يحفز خلايا "ت المساعدة ٢" لإنتاج مستحثات خلايا أخرى مثل عامل نمو السرطان – بيتا (tumor growth factor B) (TGF-B) ، مستحث الخلايا -٥ (م خ٥) ينبه نمو وتطور الخلايا الحمضية. مستحث الخلايا ١٠ (م خ ١٠) يثبط مستحث الخلايا ١٢ (م خ ١٢) ويثبط حدوث إشارة التنبيه المساعدة بواسطة الخلايا المقدمة للمستضدات. عامل نمو السرطان بيتا (TGF-B) يثبط نمو خلايا "ت" وتنشيط الخلايا البلعمية الكبيرة. بالإضافة إلى أهميته في تطور خلايا "ت المساعدة ٢" فمستحث الخلايا ٤ (م خ ٤) منبه قوي لإنتاج الأجسام المضادة ومستحث الخلايا الرئيسي لإحداث تغيير النوعية في خلايا "ب" (isotype switching).

خلايا "ت ٨" (ب.ت٨):

بعض الميكروبات مثل الفيروسات تستخدم وسائل تمويه لتتكاثر داخل سايتوبلازم الخلايا فبذلك تتجنب الحويصلات البلعمية تماما. بعض الأحيان تصاب الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا المتشجرة بالعدوى أثناء تعرضها لميكروبات معدية. بعض بروتينات الميكروبات الممرضة يتم تحللها بواسطة إنزيهات البروتيوسومات (Proteosomes)ومن ثم تم نقلها للشبكة الإندوبلازمية فترتبط بمركب التوافق النسيجي ثم تظهر على سطح الخلية الخارجي. بالإضافة إلى ذلك فبعض ببتيدات الميكروبات البلعمية تظهر على ظهر الخلية مرتبطة بمركب التوافق النسيجي II ، ارتباط خلايا "ت ٤" بالببتايد المرتبط بمركب التوافق النسيجي II يؤدي لتطور خلايا ت١ والتي تفرز مستحث الخلايا ٢ (م.خ٢) والإنترفيرون قاما. أما خلايا "ت٨" فتتعرف على مركب التوافق النسيجي I (الشكل رقم ١٠ , ٥) ظهور باقة التمييز ٨٠ أو ٨٦ (ب.ت٨٠ أو ب.ت٨٦) على سطح الخلية المقدمة للمستضد يعتبر إشارة تنبيه مساعدة وترتبط مع باقة التمييز ٢٨ (ب.ت٢٨) على سطح خلايا "ت٨". إفراز مستحث الخلايا ٢ (م.خ٢) والإنترفيرون قاما بخلايا "ت١ المساعدة" المجاورة أيضا تعمل كإشارة تنبه لخلايا "ت٨". بالإضافة إلى ذلك فباقة التمييز ٤٠ (ب.ت٤٠) التي تظهر على الخلايا المقدمة للمستضدات وإرتباطها بباقة التمييز ١٥٤ (ب.ت١٥٤) (مقابل باقة التمز ٤٠) تؤدي لتنبيه خلايا "ت٨" ومن ثم لتكاثرها وتتطورها لتصبح خلايا "ت٨" ذات خصائص تؤدي لتسمم الخلايا (Cytotoxic T-cell, CTL) . تجدر الإشارة إلى أن دور خلايا "ت٤" في إصدار إشارة التنبه لتكوين الخلايا المسممة ليست منفردة وهذه الحقيقة أثبتتها بعض التجارب على الفئران التي تفتقد لخلايا "ت٤" والتي تمكنت في تكوين خلايا مسممة بصورة طبيعية. تحتوي الخلايا المسممة مكتملة النمو على نوعين من الجينات، النوع الأول يحتوي على مادة البيرفورين(Perforin) وهي بروتين خارق للأغشية والنوع الثاني يحتوي على مادة القرانزايم (Granzyme) وهذه لها خاصية إنزيمية محطمة للبروتينات.

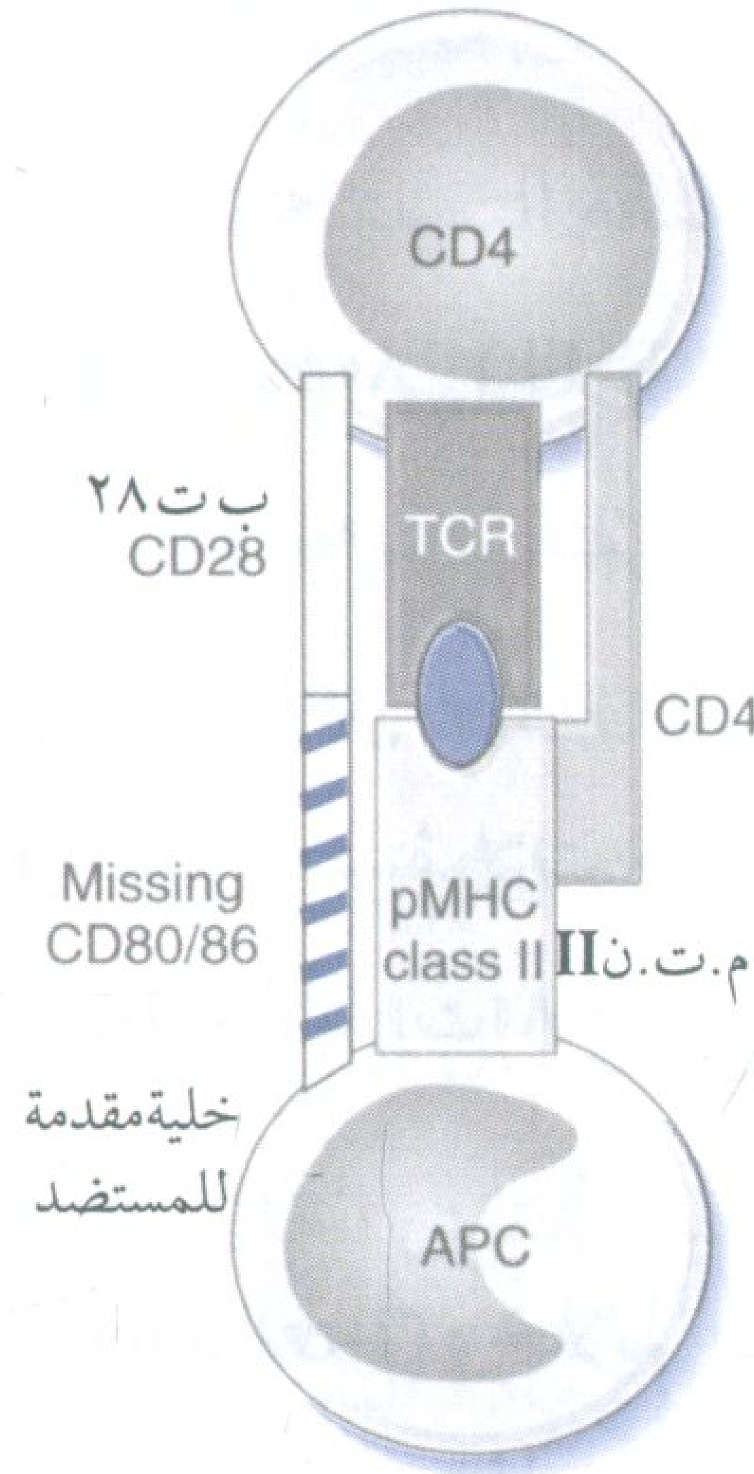


الشكل رقم (١٠, ٥). تنشيط خلايا «ت»٨. الخلايا المقدمة للمستضدات والتي تحمل م. ت. ن II تنشط خلايا «ت»٤ فتفرز م. خ-٢ في نفس الوقت الخلايا المقدمة للمستضدات والتي تحمل م. ت. ن I تنشط خلايا «ت»٨ فترسل إشارة مساعدة تؤدي لظهور مستقبلات م. خ-٢ وإنتاج إنترفيرون-قاما والذي بدوره يحفز نشاط خلايا «ت»٨ فتصبح خلايا ليمفاوية فاتكة. (خ. ل. ف).

خلايا "ت" غير المتفاعلة (T-cell anergy) وخلايا "ت" المنظمة (Regulatory T-cells) :

تصبح تفاعلات خلايا "ت" غير مفيدة للجسم في بعض الحالات، فالاستجابات المناعية للمستضدات الغريبة في الجهاز التنفسي ربما تؤثر على تبادل الغازات وفي الجهاز الهضمي على امتصاص المواد الغذائية. وأيضا مستضدات "الذات" التي يتم تكوينها

بعد دخول خلايا "ت" لأعضاء الجسم الطرفية، مثل منتجات الجينات التي تحدث بعد البلوغ يمكن مهاجمتها. آلية منع خلايا "ت" التي تتفاعل ضد مستضدات "الذات" من التفاعل تسمى التحمل الطرفي (peripheral tolerance) وهنالك عدة طرق لعمل هذه الآلية. بعضها يعتمد على عدم وجود إشارة تنبيه مساعدة. وقد رأينا أن تنشيط خلايا "ت" يحتاج لارتباط مستقبل خلايا "ت" وإشارة التنبيه المساعدة. تعرف مستقبل خلايا "ت" على الببتايد المرتبط بمركب التوافق النسيجي مع عدم وجود إشارة تنبيه مساعدة يؤدي إلى عدم تفاعل خلايا "ت". هذه الخلايا تصير ساكنة حتى بعد إعادة تنبيهها بالخلايا المقدمة للمستضدات والتي تحتوي على الببتايد المرتبط بمركب التوافق النسيجي ووجود إشارة تنبه مساعدة. (الشكل رقم ١١ , ٥). هذه الخلايا الساكنة تصبح خلايا غير متفاعلة فلا تتكاثر ولا تتفاعل مع إشارت التنبيه. بالإضافة إلى ذلك فإن إشارة التنبه المساعدة يمكن اعتبارها كإشارة تنبيه للبقاء. إعادة تنشيط خلايا "ت" بصورة متكررة مع عدم وجود إشارات التنبيه المساعدة يؤدي إلى تحطم خلايا "ت" عن طريق الموت المبرمج (Apoptosis).



الشكل رقم(١١ , ٥). انعدام التفاعل. عدم وجود (ب. ت٨٠) أو (ب. ت٨٦) يجعل خلايا «ت» غير قادرة على الاستجابة للمستضد.

الطريقة الثانية لإحداث تحمل مناعي طرفي تنتج عن تنبيه خلايا "ت" بصورة مستمرة ولفترة طويلة. في هذه الحالة فالتنبيه بواسطة الببتايد المرتبط بمركب التوافق النسيجي مع وجود إشارات تنبيه مساعدة محددة يؤدي إلى تحطم خلايا "ت" عن طريق الموت المبرمج.

توجد فصيلة من خلايا "ت٤" والتي تحمل باقة التمييز ٢٥ (ب.ت٢٥) تقوم بصورة نشطة وفعالة في تأكيد التحمل المناعي الطرفي لخلايا "ت" التي تحمل إمكانية التفاعل ضد "الذات". هذه الخلايا تعرف باسم خلايا "ت" المنظمة. (Tregulatory or Treg.) وهذه الخلايا تثبط نشاط خلايا "ت٤" المؤثرة وذلك عن طريق ملامسة الخلايا مباشرة. وتثبيط نشاطها أو عن طريق إفراز مستحثات خلايا مثل عامل تكاثر الأورام - بيتا (TGF-B)ومستحث الخلايا ١٠ م.خ١٠). بالإضافة إلى ذلك فتوجد مجموعة من خلايا "ت٨" وهي تختلف عن الخلايا المسممة (CTL) وهذه تثبط تفاعلات خلايا "ت٤" وبذلك فهذه الخلايا تسمى خلايا "ت" المثبطة (T-suppressor cells). لا تزال آلية عمل خلايا "ت المنظمة" وخلايا "ت المثبطة" غير معروفة بصورة واضحة.

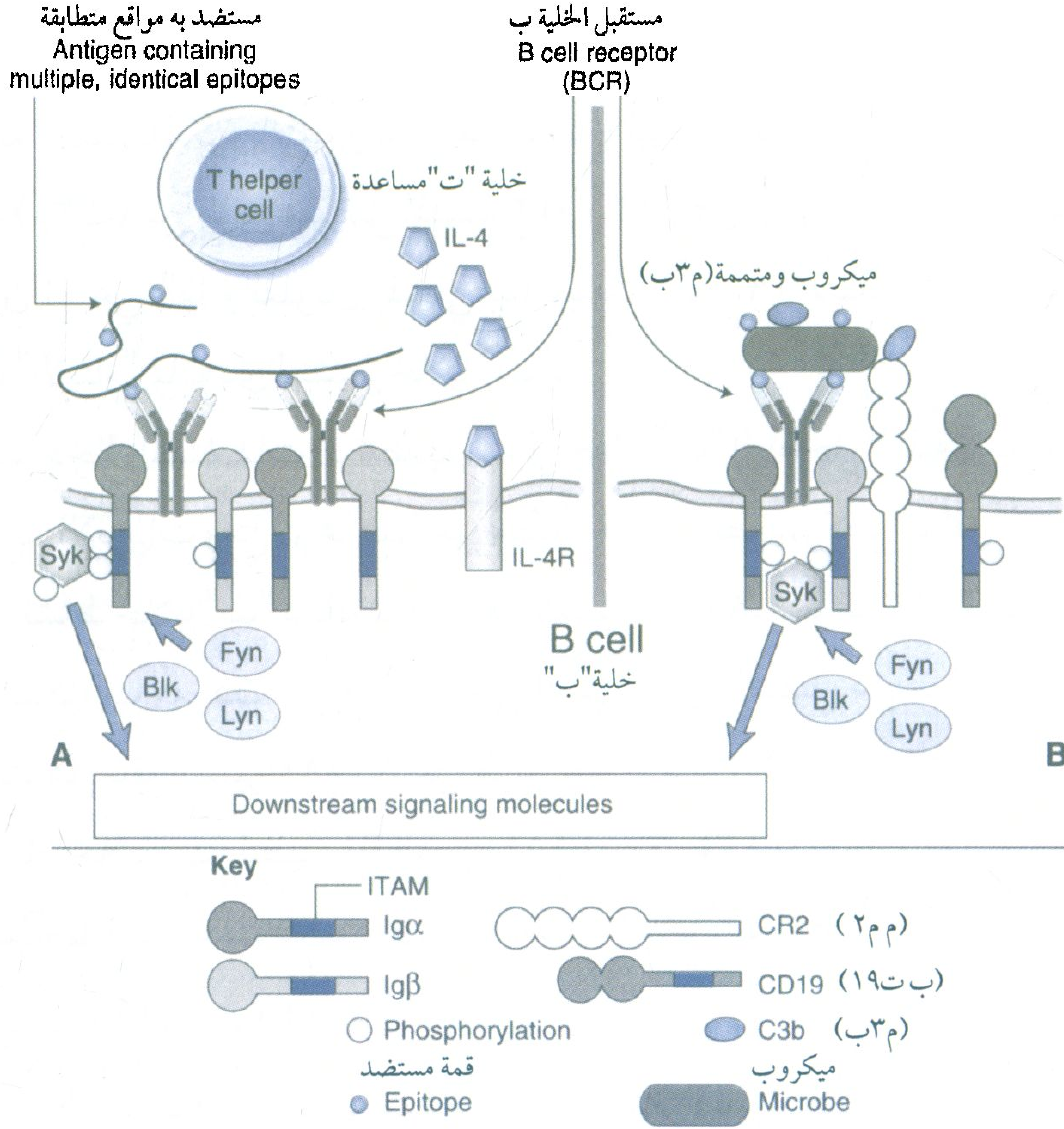
التعرف على المستضدات بواسطة خلايا "ب"

تعرف الخلايا والجزيئات التي تتفاعل مع الأجسام المضادة بين الأجسام المضادة الحرة في الدم والأجسام المضادة المرتبطة (لتحديد المستضد كهدف)، فعند ارتباط الجزء الذي يتحد مع المستضد في الجسم المضاد (Fab) ، مع المستضد المناسب تحدث تغيرات في تركيب الجسم المضاد مما يؤدي إلى ظهور مواقع تمكن من الارتباط بالبروتين الأول من المتممة (م١) ومستقبلات الأجسام المضادة في الخلايا البلعمية وخلايا أخرى.

تنشيط وتأبير خلايا "ب":

على عكس المستضدات على خلايا "ت" (TCR) فإن المستقبلات على خلايا "ب"

(BCR) عبارة عن أجسام مضادة سطحية، يمكنها التعرف على المستضدات بدون تعاون خلايا أخرى. ويتكون المستقبل على خلايا "ب" من قلوبينات مناعية (ق.م.م وق.م.د) متواجدة على غشاء الخلية ومرتبطة أيضا بقلوبينات مناعية ألفا وبيتا. (الشكل رقم ١٢أ,٥). ومثل السلاسل الموجودة على مركب خلايا "ت" (ب.ت٣) فإن الذيول السايتوبلازمية للقلوبينات المناعية ألفا وبيتا تؤثر على بروتينات "أيتام" (ITAM motifs) . فعند ارتباط المستضد على سطح خلايا "ب" تتجمع القلوبينات المناعية ألفا وبيتا وتكون بوتقة تؤدي لإضافة الفوسفات لبروتينات "أيتام" عن طريق إنزيمات "ساركوما" (Src) وهذه تضم (Lyn, BLK, Fyn) . تجدر الإشارة إلى أن القلوبينات المناعية على سطح خلايا "ب" تكون محددة من نوع واحد وهذا يعني أن مستقبلات خلايا "ب" (في خلية واحدة) تحمل نفس الأجزاء المتغيرة. وبمعني آخر فإن خلية واحدة من خلايا "ب" تحمل مستقبلاً مستضداً واحداً، وبناء على ذلك فالمستضد يجب أن يحتوي على مستضدات متشابهة لربط المستقبلات على سطح خلية "ب" واحدة مع بعضها البعض. بروتينات "الأيتام" التي أضيف إليها الفوسفور تعمل كموقع لارتباط إنزيم التايروسين كاينيز(Syk) (Tyrosoine Kinase) وهذا عامل من خلايا "ب" يوازي (زاب-٧٠) (ZAP-70) في خلايا "ت". ينشط إنزيم (Syk) بإضافة الفوسفور ويؤثر على عدة جزيئات تنبيه تضم (PLC-r) الذي يؤدي لانشطار (PIP2) وينتج عن ذلك (IP3 and DAG) يؤدي الإنوسيتول الثلاثي الفوسفات (IP3) إلى زيادة الكالسيوم في السايتوبلازم ويؤدي (DAG) لتنشيط إنزيمات مثل (PKC) والتي بدورها تنشط جينات داخل الخلية تضم (NFAT, NK-B, AP-1) ، بالإضافة إلى ذلك فإن ارتباط المستقبلات على سطح خلية "ب" يؤدي إلى تنشيط البروتين (Ras) وتنشيط الإنزيم (MAP kinase).



الشكل رقم(١٢أ,٥). تنشيط خلايا «ب». يمكن لخلايا «ت» التعرف على جزيئات المستضد دون الحاجة للخلايا مقدمة المستضد. مستقبل خلايا «ب» يتكون من جزيئات قلوبين مناعي. تعطى خلايا «ت» المساعدة إشارة تنبيه ثانية. الميكروبات المحاطة بالمتممة (م٣ ب) تنشط خلايا «ب» مباشرة.

يمكن أيضا تنشيط خلايا "ب" بارتباط مستقبل خلايا "ب" (BCR) بالمستقبل الثاني لبروتين المتممة (CR2) (م م ٢). نلاح ظ أيضا أن باقة التمييز ١٩ (ب.ت١٩) وهي من ضمن مجموعة عائلة القلوبينات المناعية الكبرى لها ذيل سايتوبلازمي مع محرك

"الأيتام" وهي مرتبطة بمستقبل المتممة ٢ (م م ٢) على سطح خلايا "ب" (الشكل رقم ١٢ب , ٥) تجدر الإشارة إلى أن بروتينات المتممة ولا سيما (م٣ب) كجزء من المناعة الطبيعية ترتبط بالميكروبات. ارتباط الميكروب بالمستقبل على خلايا "ب" وببروتين المتممة (م٣ب) عن طريق مستقبل المتممة ٢ (م م ٢) يؤدي لإضافة الفوسفور وتنشيط القلوبين المناعي ألفا والقلوبين المناعي بيتا وباقة التمييز ١٩ (ب.ت١٩)، بواسطة مركب "الأيتام" مما يؤدي لتنشيط خلايا "ب".

يتم إدخال المستضدات المرتبطة بمستقبل خلايا "ب" إلى داخل الخلية ويتم تحليلها عن طريق الإنزيمات ومن ثم عرضها على سطح الخلية مرتبطة بمركب التوافق النسيجي II. يبدأ نشاط خلايا "ب" بزيادة تركيز باقة التمييز ٨٠/ ٨٦. تتعرف خلايا "ت٤" على ببتايد الميكروب ومركب التوافق النسيجي II عن طريق المستقبل على سطحها (TCR) وتتعرف على باقة التمييز ٨٠/ ٨٦ عن طريق باقة التمييز ٢٨ (ب.ت٢٨). تنبه هاتان الإشارتان خلايا "ت" لتظهر باقة التمييز ١٥٤ (ب.ت١٥٤) (مقابل باقة التمييز ٤٠) على سطحها وإفراز مستحثات خلايا. مستحثات خلايا "ت" تحفز خلايا "ب" لإظهار باقة التمييز ٤٠ (ب.ت٤٠).

ارتباط ب.ت٤٠ مع م ب.ت١٥٤ يؤدي لتكاثر وتطور خلايا "ب". مستحثات الخلايا التي تفرزها خلايا "ت" تنبه خلايا "ب" فتتكاثر ومن ثم تتحول لخلايا بلازمية وتبدأ في إفراز القلوبينات المناعية.

تغيير النوعية:

تؤثر نوعية الأجسام المضادة التي ترتبط بالمستضد بدرجة كبيرة على طبيعة الاستجابة المناعية الخلطية، فنوع الجسم المضاد يحدد ما إذا كان سينشط بروتينات المتممة أو يبقى داخل الجسم أو يتم إفرازه على الأغشية المخاطية أو يتم ارتباطه بأنسجة الجسم. مستحثات الخلايا التي تفرزها خلايا "ت" تؤثر على تطور خلايا "ب" وعلى

نوع الجسم المضاد الذي سيتم إنتاجه وعلى آلية تغيير النوعية وعلى تطور خلايا "ب" لتصبح خلايا بلازمية. (الجدول رقم١ ,٥).

الجدول رقم (١ ,٥). مستحثات خلايا "ت" التي تؤدي لتطور خلايا "ب" وتمهد لتغير نوعية القلوبين المناعي.

مستحث الخلايا الذي يؤدي لتكاثر خلايا "ب".	مستحث الخلايا الذي يؤدي لتغيير النوعية.	النوع	الموقع
م خ-٢، م خ-٤، م خ-٥	م خ-٢، م خ-٤، م خ-٥	قلوبين مناعي "م".	المصل.
م خ-٢، م خ-٤، م خ-٥	م خ-٤، م خ-٦، م خ-٢ إنترفيرون قاما.	قلوبين مناعي "ج".	المصل.
م خ-٢، م خ-٤، م خ-٥	م خ-٥، عامل نمو خلايا "ت"- بيتا.	قلوبين مناعي "أ".	الأغشية المخاطية.
م خ-٢، م خ-٤، م خ-٥	م خ-٤	قلوبين مناعي "ي"	على سطح الخلايا القاعدية والخلايا البدينة.

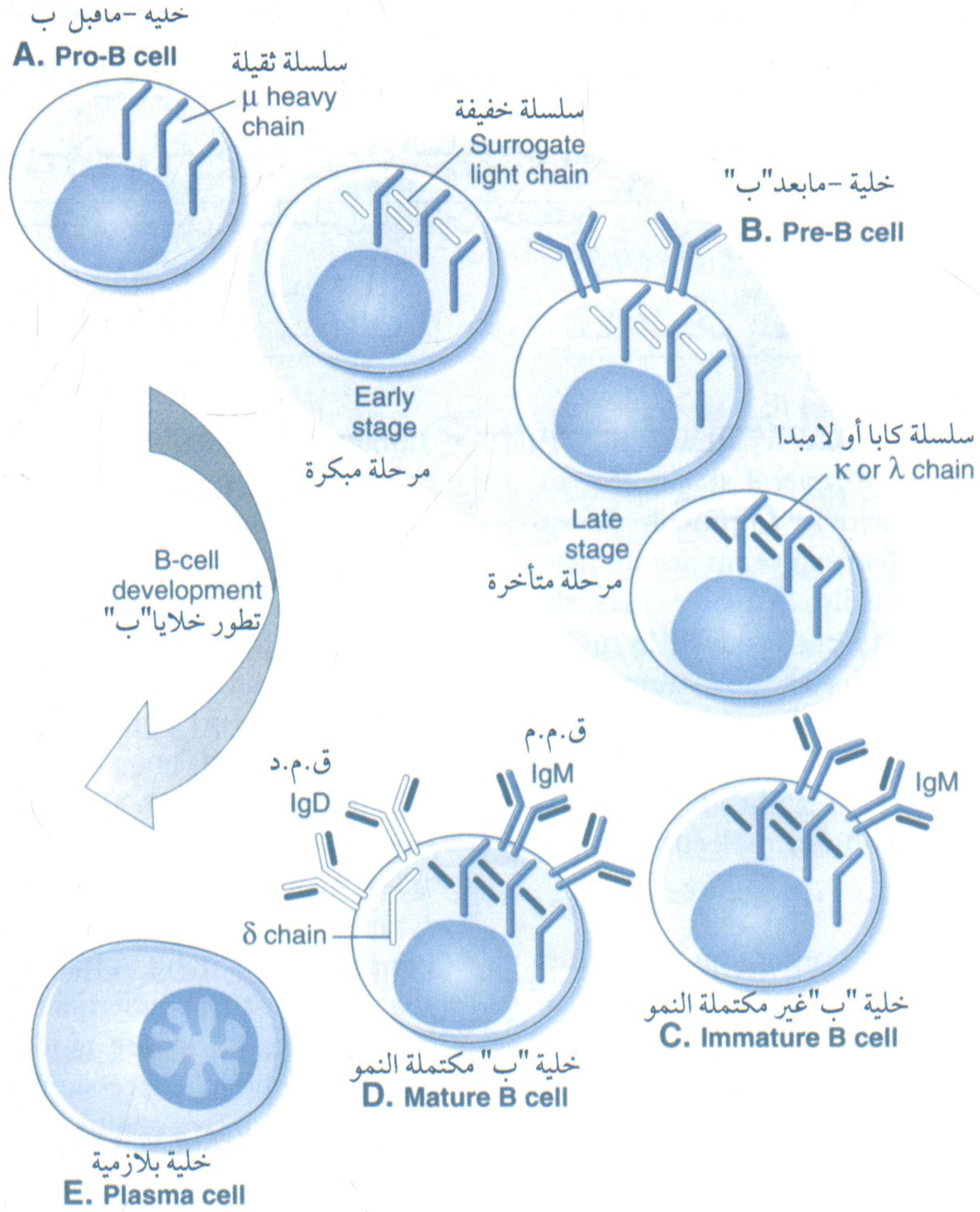
تطور خلايا "ب":

يتم إنتاج القلوبينات المناعية بخلايا "ب" والخلايا البلازمية فقط. ومصدر خلايا "ب" هو الخلايا الجذعية في الكبد قبل الولادة وفي نقى العظام بعد الولادة. وتتكون خلايا "ب" من مسارين "ب-١" و "ب-٢". خلايا "ب-١" يتم إنتاجها أولا وهي تجدد نفسها ذاتيا وتتمركز في التجويف البريتوني والتجويف البلوري في الصدر. وعلى الرغم من أن معظم وظائف خلايا "ب-١" غير معروفة إلا أنها تنتج قلوبينات مناعية

من نوعية "م" "ق.م.م" والتي ذات محدودية وتتفاعل بقوة مع المواد الكربوهيدراتية وبضعف مع المواد البروتينية. ونسبة كبيرة من القلوبين المناعي "م" (ق.م.م) التي تتواجد في مصل الأشخاص العاديين مصدرها خلايا "ب-١". على النقيض من ذلك فخلايا "ب-٢" والتي تعرف بخلايا "ب" الأساسية يتم إنتاجها بعد الولادة بصورة دائمة من نقى العظام وتتوزع على كل أجزاء وأنسجة الجسم وأعضائه الليمفاوية. ونسبة لإمكانية إعادة ترتيب الجينات البدني (somatic) فخلايا "ب-٢" تنتج قلوبينات مناعية واسعة التنوع و التفاعل. وعلى خلاف خلايا "ب-١"، فخلايا "ب-٢" الساكنة تنتج قلوبينات مناعية بنسبة بسيطة ويمكن أن يزداد إنتاجها عند التنشيط بواسطة خلايا "ت" والتي تجعلها تتطور إلى خلايا منتجة للقلوبينات المناعية. الجزء القادم يصف تطور خلايا "ب-٢".

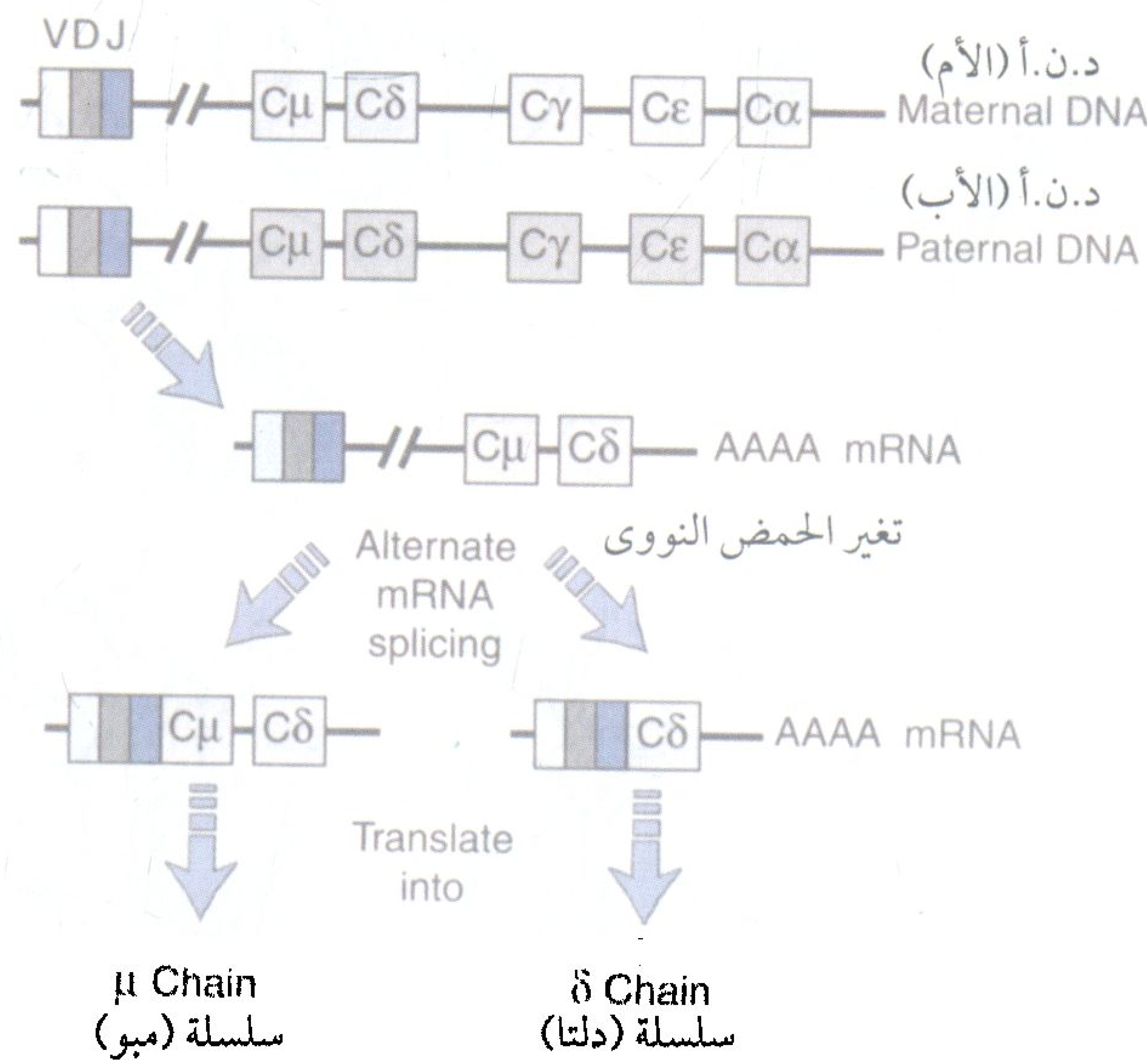
عندما يتم تحديد مسار خلايا "ب-٢"، فالخلايا الأولية تمر بعدة مراحل تشمل تغييراً في التركيب الجيني يوفر الإنزيمات والجزيئات اللازمة بعمل خلايا "ب-٢" مكتملة النمو. في معظم الحالات يتم تغيير النشاط الجيني بواسطة مستحث الخلايا-٧ (م-خ٧) التي تنتجه الخلايا البدينة في نقى العظام، ومن ضمن التغييرات التي تحدث في مسار تطور خلايا "ب" إمكانية إنتاج قلوبينات مناعية وعرضها على سطح الخلية.

خلايا "ب" الأولية : تبدأ بإنتاج إنزيمات تنشط إعادة التركيب مثل "راك-١" و "راك-٢" (Ragl Rag 2) وجزيئات أخرى ضرورية لتركيب القلوبينات المناعية تضم إعادة الترتيب الكروموسومي للجينات "في" و "دي" و "جي" (V,D and J genes) لتكون الجزء المتغير من السلسلة الثقيلة (VH domain) ، أول جزء يتم إنتاجه هو السلسلة الثقيلة "ميو" (U)والتي تبقى داخل السايتوبلازم. (الشكل رقم١٣أ , ٥).



الشكل رقم(١٣ ,٥). مراحل تطور خلايا «ب». مسار تطور خلايا «ب» من المراحل الأولية من الخلايا البلازمية تعكس عدة تغييرات جينية. في المرحلة الأولية تحتوي الخلية على سلسلة ثقيلة (ميو) داخل السايتوبلازم. ثم تظهر سلاسل خفيفة في السايتوبلازم ويعقب ذلك ظهور كلتا السلسلتين على سطح الخلية. خلايا «ب» غير مكتملة النمو تحتوي على ق. م. م فقط على سطحها. عند اكتمال نموها تظهر القلوبينات المناعية (م) و(د) على سطحها. المرحلة الأخيرة في تطورها هي الخلية البلازمية التي تنتج القلوبينات المناعية وتفرزها.

المرحلة الأولى من خلايا ما قبل "ب": وتتميز بوجود سلاسل خفيفة أولية في السايتوبلازم. هذه ليست سلاسل خفيفة من نوعية "كابا" أو "لامبدا" ولكنها ترتبط مؤقتا بالسلاسل الثقيلة المتواجدة في السايتوبلازم فتسمح بتجميع شكل أحادي يتكون من سلسلتين ثقيلتين وسلسلتين أوليتين خفيفتين والتي يمكن نقلها لسطح الخلية لعرضها (الشكل رقم١٣ب ,٥).



الشكل رقم(١٤ ,٥). تعاقب تغيير الحمض النووي المراسل (ر. ن. أ) تنتج خلايا «ب» قلوبين مناعي من نوع واحد فقط في الوقت. خلايا «ب» مكتملة النمو تحتوي على القلوبينات المناعية (م) و(د). إنتاج نوع واحد يعتمد على تغيير الحمض النووي (ر. ن. أ) للسلسلة الثقيلة.

المرحلة الأخيرة من خلايا ما قبل "ب": تنتج هذه الخلايا سلاسل خفيفة من نوعية "كابا" أو "لامبدا" وتحل مكان السلاسل الأولية الخفيفة وبذلك يتم إظهار جزيئات قلوبين مناعي م (ق.م.م) صحيح على سطح الخلية. وهذه تضم أيضاً إمكانية إعادة

ترتيب الكروموسومات لإنتاج الجزء المتغير من السلسلة الثقيلة. بظهور قلوبينات مناعية "م" صحيحة على السطح تصبح خلايا ما قبل "ب"، خلايا "ب" غير مكتملة النمو. ونسبة لعدم ارتباط القلوبين المناعي "م" بأي مستضد يطلق على هذه الخلايا لفظ خلايا "ب" غير المرتبطة (Naive B cells) .

خلايا "ب" غير مكتملة النمو- وغير المرتبطة: تمر هذه الخلايا بمرحلة انتقاء لإزالة كل الخلايا التي يمكن أن تتفاعل ضد أنسجة الشـــخص نفسه (الشكل رقم ١٣ج ,٥). فإذا ارتبطت القلوبينات المناعية السطحية بمستضدات داخل بيئة نقى العظام يحدث للخلايا موت مبرمج. أما الخلايا "ب" التي تجتاز هذا الاختبار فتترك نقى العظام وتخرج إلى الدورة الدموية. عند خروجها من نقى العظام يكون متوسط حياة خلايا "ب" قصير ولا بد أن تلجأ هذه الخلايا إلى العقد الليمفاوية. داخل العقد الليمفاوية تستلم خلايا "ب" إشارات إضافية من الخلايا العقدية تمكنها من مواصلة التطور والنمو. من أهم الخطوات التي تحدث لخلايا "ب" عند دخولها للعقد الليمفاوية هو إنتاج السلسلة الثقيلة "د" حيث يمكن لخلايا "ب" الآن إظهار قلوبين مناعي م (ق.م.م) وقلوبين مناعي د (ق.م.د) على سطحها الخارجي ويحملان نفس المستقبل لمستضد محدد ويحدث ذلك عن طريق القطع المتبادل للحمض النووي (Alternate splicing of m RNA) الذي ينتج السلاسل الثقيلة. بإظهار القلوبينات المناعية "م" و "د" على السطح تصبح خلايا "ب" مكتملة النمو حتى ولو لم ترتبط بمستضد .

خلايا "ب" مكتملة النمو: بوجود القلوبينات المناعية "م" و "د" على سطحها هذه الخلايا متأهبة للتنشيط، وذلك يتطلب ارتباطها بمستضد وتفاعلها مع خلايا "ت". (الشكل ١٣د ,٥).

الخلايا البلازمية: تنتج هذه الخلايا وتفرز القلوبينات المناعية وتمثل الطور الأخير في مسار خلايا "ب" وتطورها ويبلغ متوسط حياتها أقل من ٣٠ يوما. وتتميز بسايتوبلازم قاعدي وجهاز قولجي(Golgi appuatus). وبالرغم من أنها تفرز كميات كبيرة من القلوبينات المناعية إلا أن القليل يظهر على سطحها. (الشكل رقم ١٣هـ , ٥).

الوظائف المؤثرة في جهاز المناعة المكتسبة

رأينا أن جهاز المناعة المكتسبة يعتمد على خلايا وجزيئات جهاز المناعة الطبيعية ليبدأ في التفاعل وأن خلايا "ت" وخلايا "ب" تتكاثر في أعدادها عند وجود تنبيه من مستضد لتنتج خلايا نشطة ومكتملة النمو. وتستخدم الخلايا والجزيئات في المناعة المكتسبة خلايا مثل الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا البيضاء المحايدة وجزيئات مثل المتممة لمهاجمة الميكروبات الغازية، وبذلك فيمكن النظر لجهاز المناعة المكتسبة على أنه يفعل ويزيد مؤثرات جهاز المناعة الطبيعية.

إن استخدام لفظ مناعة خلطية ومناعة خلوية مكتسبة غير صحيح لأن كل الإستجابات المناعية في الأساس تعتمد على الخلايا. ولكن لا تحتاج كل الاستجابات المناعية لأجسام مضادة لدعم وظائفها المؤثرة. تقوم خلايا "ت" بدور أساسي في معظم الاستجابات المناعية المكتسبة، فالمناعة المتواسطة بالخلايا (المناعة الخلوية) (CMI) يتم توجيهها عن طريق خلايا "ت" وبذلك تعتمد عليها ويتم تأثيرها عن طريق خلايا مثل الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا البيضاء المحايدة. وباستثناء آلية تسمم الخلايا المعتمدة على الأجسام المضادة (ADCC) فإن المناعة الخلوية لا تعتمد على الأجسام المضادة. وسنلاحظ موازاة بين المناعة الخلطية والمناعة الخلوية عندما نرى تفاعلات الخلايا بين بعضها البعض.

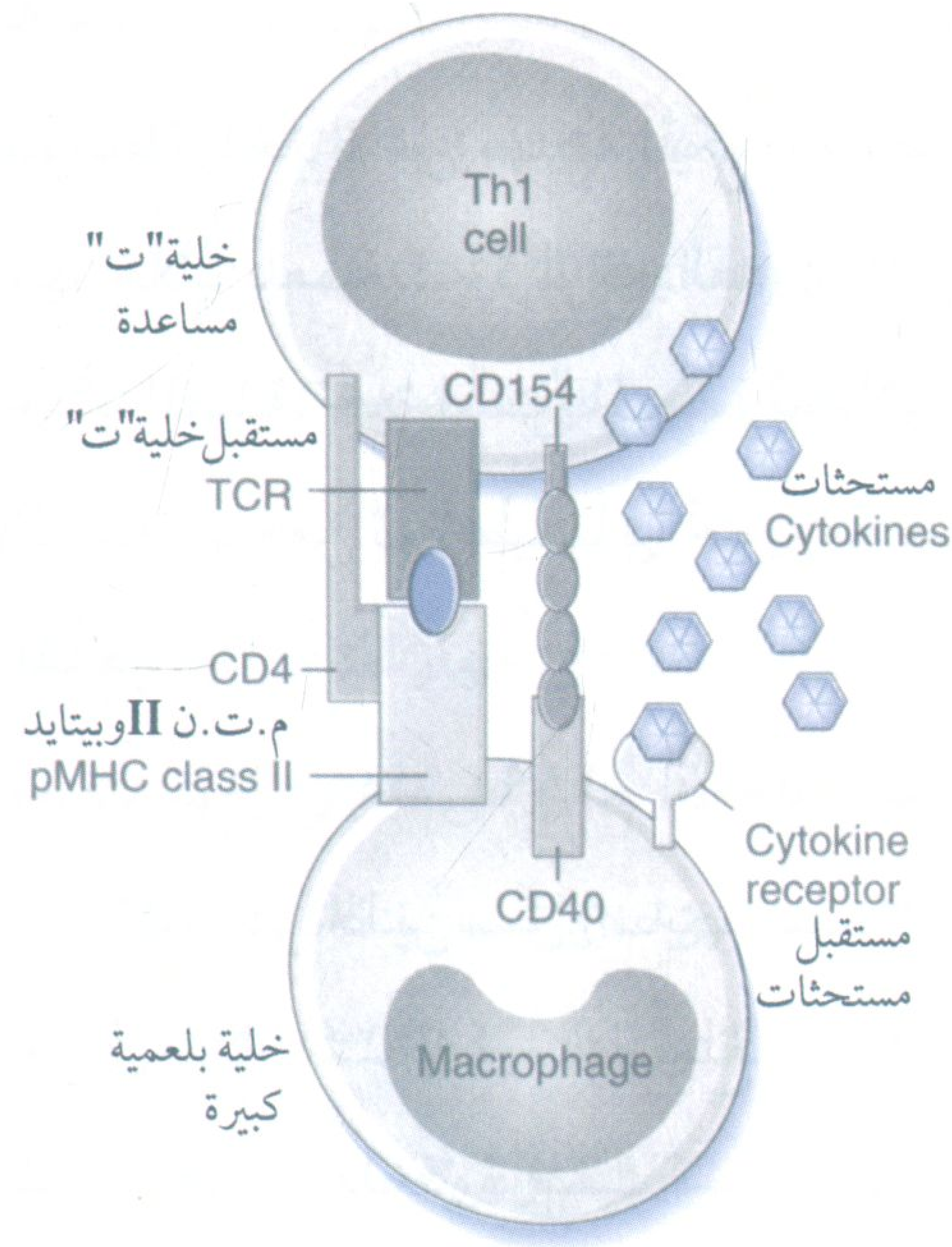
المناعة المتواسطة بالخلايا

تعتمد المناعة المتواسطة بالخلايا على مهاجمة الميكروبات مباشرة أو توجيه خلايا بيضاء أخرى (معظمها خلايا بلعمية كبيرة لمواقع العدوى الميكروبية وتحفيزها لقتل الميكروب وتحطيم الخلايا المصابة. خلايا "ت" المسممة للخلايا تهاجم الخلايا المصابة مباشرة عن طريق الالتصاق بها ومن ثم تحطيمها بما تحتويه من ميكروبات.

فرط التحسس المتأخر

لاحظ العالم روبرت كوخ في عام ١٨٩٠م أن حقن عصيات الدرن (المتفطرة الرئوية) تحت الجلد في الأشخاص الذين سبق إصابتهم بنفس الميكروب أدى لحدوث تفاعل جلدي موضعي في خلال ٢٤-٤٨ ساعة وبلغ قمته في ٧٢ ساعة. ولأن هذا التفاعل الموضعي المفرط حدث بعد فترة فتمت تسميته فرط التحسس المتأخر أو النوع الرابع من التفاعلات. (انظر الفصل الثامن) (الشكل رقم ١٥ , ٥). تفاعل فرط التحسس المتأخر يقع حول المنطقة المحيطة بموقع الحقن الموضعي. ويتميز التفاعل بورم وتغيير في شكل الخارجي وربما يؤدي لتقرح ومن ثم ينخفض الورم تدريجيا ويختفي أثر التفاعل.

تفاعل فرط التحسس المتأخر وحساسية الملامسة كلاهما تفاعلات حساسية متواسطة بخلايا "ت" ضد مستضدات وجدت طريقها لداخل الخلايا. في هذه التفاعلات تجذب خلايا "ت المساعدة ١" المتفاعلة مع المستضد الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا وحيدة النواة إلى موقع المستضد أو العدوى ومن ثم تنشطها فتهاجم وتحطم الميكروب والخلايا المصابة والسليمة على حد سواء. ربما يؤدي تفاعل تحسسي قوي إلى إحداث تلف واسع بالأنسجة المحيطة وربما يؤدي للوفاة. ونلاحظ هنا أن الجهاز المناعي يهدف للقضاء على الميكروب ولكنه يؤدي لتلف في أغشية وأنسجة الجسم غير مرغوب فيه.



الشكل رقم (١٥ ,٥). فرط التحسس المتأخر. الاستجابات المناعية الخلوية المحددة تعرف باسم فرط التحسس المتأخر النوع الرابع. يتم تعرف خلايا «ت»٤ على المستضد فتفرز إنترفيرون-قاما. مستقبلات المستحثات على الخلايا البلعمية الكبيرة ترسل إشارات فتحفز إنتاج المستحثات ١ و١٢ وعامل نخر السرطان وتؤدي لزيادة ظهور م. ت. ن ١١ على السطح وتنشط الإنزيمات الحالة وجزيئات الأوكسجين. الخلية البلعمية الكبيرة المنشطة يمكنها تحطيم كل ما يعترض مسارها.

هجرة الخلايا البيضاء: خلايا "ت المساعدة ١" النشطة تظهر على سطحها تركيزاً عالياً من الإنتقرينز (Integrins)وعلى وجه التحديد "ل.ف.أ-١) (LFA-1) و "في.ل.أ.٤" (VLA-4)وتتواجد في الدورة الدموية. الخلايا البلعمية داخل الأنسجة وفي موقع الميكروب أو العدوى تتفاعل بإفراز عامل نخر السرطان (TNF). يؤدي هذا العامل إلى تنبيه الخلايا الظهارية لزيادة إفراز الجزيئات اللاصقة مثل "السليكتين" (Selectins) و الجزيئات المقابلة لمادة (ل.ق.أ-١) و (في.ل.أ.٤) على جدار الأوعية الدموية الداخلي.

تفاعل الجزيئات اللاصقة مع مقابلها تسمح لخلايا "ت المساعدة ١" بالتمركز حول الخلايا الظهارية المقابلة لموقع العدوى. تهاجر خلايا "ت المساعدة ١" عبر جدار الأوعية الدموية وتتمركز وتبقى في منطقة الالتهاب.

تنشيط الخلايا البلعمية الكبيرة (خ.ب.ك): تتفاعل خلايا "ت المساعدة ١" مع الخلايا البلعمية الكبيرة في موقع الالتهاب. تعرف مستقبل خلايا "ت المساعدة ١" على المستضد يحفز الخلايا لإظهار باقة التمييز ١٥٤ (ب.ت١٥٤) أو (مقابل ب.ت٤٠) وإفراز الإنترفيرون قاما. ارتباط ب.ت ١٥٤ و ب.ت.٤٠ و الإنترفيرون قاما يؤديان لتنشيط الخلايا البلعمية الكبيرة. تزيد هذه الخلايا من ظهور ب.ت ٨٠/ ٨٦. وتفرز مستحث الخلايا -١ (م.خ-١) ومستحث الخلايا - ١٢ (م.خ١٢) وعامل نخر السرطان وتزيد من ظهور مركب التوافق النسيجي II وزيادة إفراز الإنزيمات المحطمة ووسائط الأكسجين المتفاعل.

وظائف الخلايا البلعمية الكبيرة المنشطة: تمتلك هذه الخلايا قوة تحطيم عالية، فبزيادة فعالية البلعمة تزيد هذه الخلايا من إنتاج إنزيم لايسوزايم ووسائط الأكسجين المتفاعلة (RO1). إفراز مادة نخر السرطان ومستحث الخلايا ١ (م.خ١) ومحركات الخلايا تجذب كريات الدم البيضاء (الخلايا المحايدة) إلى موقع الالتهاب وهي العلامة البارزة لوجود تفاعل التهابي. تزيل الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا المحايدة بقايا الخلايا المحطمة والخلايا المصابة وربما يشمل ذلك بعض الخلايا السليمة. الخلايا البلعمية الكبيرة المنشطة تؤدي أيضاً إلى إصلاح الخلايا والأنسجة المصابة (Tissue repair) وذلك بإفراز عامل النمو من الصفائح الدموية، عامل نمو السرطان- بيتا (TGF_B) وعامل نمو الفايبروبلاست. تؤدي هذه المواد إلى نمو الأغشية وتكوين شعيرات دموية جديدة (angiogenesis) . في خلال ٦ إلى ١٢ ساعة من دخول المستضد في شخص متحسس تبدأ المنطقة المحيطة بمكان الحقن في الاحمرار (erythema) وذلك لزيادة سريان الدم والتوسع في نفاذية الشعيرات الدموية. يصاحب هذه الظاهرة

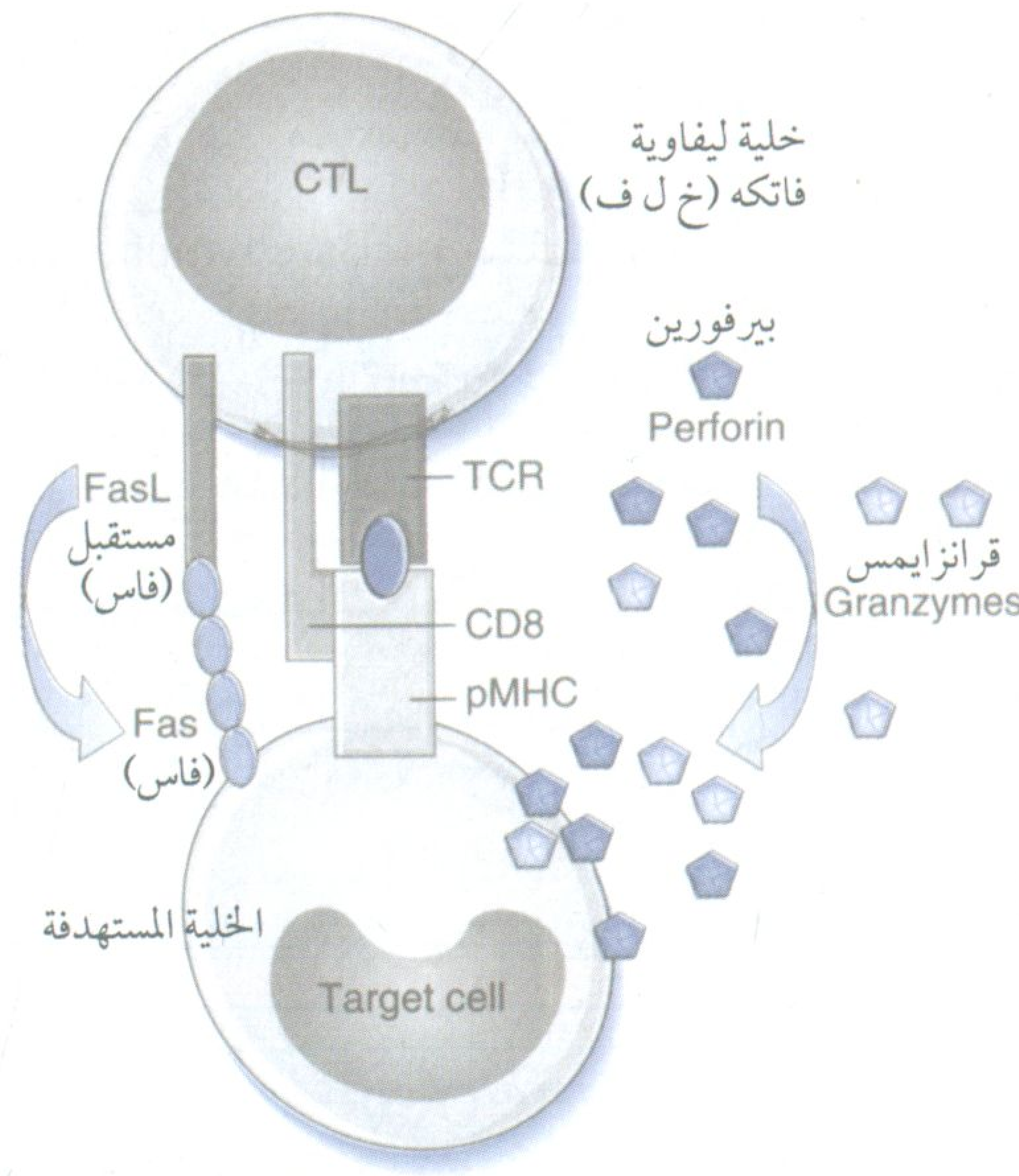
تورم في الأنسجة أيضاً بسبب زيادة سريان الدم ويبلغ هذا التفاعل قمته في خلال ٢٤ إلى ٧٢ ساعة من التعرض للمستضد ودخول للجسم.

تفاعلات خلايا "ت" المسممة للخلايا : وظائف خلايا "ت" المسممة للخلايا (CTL) هي قتل الميكروبات المعدية وتحطيم الفيروسات والأنسجة التي تحتوي على هذه الكائنات الغازية. وقبل أن يعطي الجهاز المناعي الرخصة لهذه الخلايا للقيام بعملها تتم عدة خطوات للتأكد من أن الأهداف المصابة يمكن التعرف عليها بدقة. خلايا "ت" المسممة في جهاز المناعة المكتسبة تنفرد بخاصية القيام بتحطيم الهدف مباشرة دون مساعدة خلايا بيضاء أخرى.

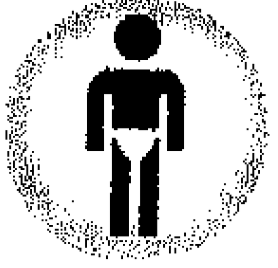
التعرف على الخلايا المستهدفة: تتكاثر معظم الفيروسات وبعض البكتيريا داخل سايتوبلازم خلايا الشخص المصاب. فماذا يحدث إذا تكاثر ميكروب في خلية لا تحتوي على مركب التوافق النسيجيII؟ الميكروبات الخلوية تتكاثر في سايتوبلازم خلايا الشخص المصاب حيث يقوم البروتيوسوم (Proteosome) بتحطيم البروتينات السايتوبلازمية. ومن ثم يتم تحويل الببتايدات السايتوبلازمية بواسطة مركب تحويل المستضدات (TAP) إلى الشبك الإندوبلازمي (Endoplasmic reticulum) حيث يتم تحميل الببتايدات على جزيئات مركب التوافق النسيجي الأول (م.ت.نI). يتبع ذلك ترحيل المركب لسطح الخلية ليتم التعرف عليها ومن ثم ملامستها بخلايا "ت٨" المسممة للخلايا (CD8 CTL). بمجرد ملامسة الخلايا المستهدفة تبدأ عملية التحطيم. ارتباط (ب.ت.٨) و (ل.ف.أ-١) يزيد من ارتباط الخلايا المسممة بالخلايا المستهدفة.

ارتباط مستقبل المستضد في الخلايا المسممة بالخلايا المستهدفة المصابة يؤدي لتجميع المستقبلات في موقع التماس وزيادة مستقبلات "الفاس" (Fas ligand)(الشكل رقم١٦ , ٥). يتم هذا التماس لفترة دقائق معدودة يتم خلالها توجيه ضربة قاتلة للخلايا المستهدفة. تتجمع الحبيبات التي تحتوي على "البيرفورين" و "القرانزايم" في منطقة تجمع مستقبلات المستضد ومن ثم يتم إطلاقها على الخلية المستهدفة. يؤدي البيرفورين

لحدوث فتحات وثقوب على غشاء الخلية المصابة مما يحدث عدم توازن أوزموزي يؤدي لتحلل الخلية. في نفس الوقت تدخل مادة "القرانزايمز" داخل الخلية عن طريق الفتحات والثقوب وتحفز تنشيط إنزيمات محطمة للبروتين (Cysteine proteases) تؤدي لتحطم الخلية عن طريق الموت المبرمج. ارتباط مستقبل "فاس" على الخلية المسممة مع "فاس" في الخلية المستهدفة أيضا يؤدي للموت المبرمج. تحمي خلايا "ت" المسممة نفسها من آثار المواد التي تفرزها مثل "البيرفورين" و "القرانزايم" بتعديل غشائها الخارجي ليصبح أكثر مقاومة لهذه المواد.



الشكل رقم(١٦ , ٥). التحطيم بواسطة خلايا «ت»٨ الفاتكة: عند تعرف خلايا «ت»٨ على المستضد، يتم تحفيز جزيئات (فاس) (ب. ت٩٥) ومستقبل (فاس) (ب. ت١٧٨). عند التصاق خلايا «ت»٨ الفاتكة بالخلايا المستهدفة لدقائق يتم إطلاق مادة البيرفورين الخارجي فتحدث ثقوب على جدار الخلية تعبر من خلالها مادة القرانزايم التي تؤدي لموت الخلية المستهدفة (موت مبرمج).



(حالة مرضية ١ ,٥).

طفل عمره شهران من منطقة شمال أفريقيا حضر وهو يعاني من إسهال مزمن والتهابات في الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي والمسالك البولية. وقد أظهرت نتيجة زراعة للدم حديثة ميكروب الزائفة (Pseudomonas) ، أيضا لديه عدوى بفيروس سايتوميقالو.

ماهو الوضع السريري لهذا المريض؟

هذا الطفل ربما يكون لديه نوع من أنواع نقص المناعة المركب. الأعراض السريرية والعلامات تتوافق مع مرض متلازمة الخلايا الليمفاوية العارية النوع الثاني(Bare lymphocyte syndrome). وسبب العلة هو عدم وجود مستضدات النوع الثاني. أعداد خلايا "ت" و "ب" طبيعية ولكن خلايا "ت" ٤ بها نقص حاد. معظم الأطفال الذين يعانون من هذه الحالة لديهم ضعف في وظائف خلايا "ت" ونقصان في القلوبينات المناعية واستجابات الأجسام المضادة. العلاج لهذه الحالة هو غرس نقي العظام. ومرض الخلايا لليمفاوية العارية من الحالات النادرة لأنواع نقص المناعة الحاد المركب.



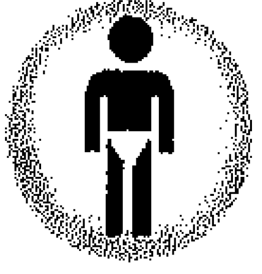
(مذكرة جانبية ١ ,٥).

الميكروبات الخلوية.

قرأت أن المستقبلات على خلايا "ت٤" تتعرف على مركب الببتايد وجزيئات التوافق النسيجي II عندما يكون مصدر الميكروب خارجيًّا. فكيف يرتبط ببتايد ميكروب خلوي يتجنب الحويصلات البلعمية داخل السايتوبلازم مع مركب التوافق من النوع الثاني؟

تتجنب بعض الميكروبات جهاز المناعة بتعدى الحويصلات البلعمية. بعض الميكروبات تدخل الخلايا عن طريق حويصلات بلعمية ولكنها تخرج إلى

السايتوبلازم بعد ذلك. ولكن طريقة التخفي هذه غير فعالة حيث إن بعض الخلايا المصابة تموت فتقوم الخلايا المتشجرة بابتلاع الخلايا الميتة وبقايا الخلايا عن طريق البلعمة، فيتم تحلل الببتايدات وعرضها مرتبطة بمركب التوافق النسيجيII. وهذه هي إجابة التساؤل وحل المعضلة.



(فائدة سريرية).

متلازمة فرط القلوبين المناعي م (ق.م.م).

هذه المتلازمة مرض مرتبط بالكروموسوم X ويعود السبب لباقة تميز ١٥٤ (مقابل باقة التمييز ٤٠) غير طبيعية، فباقة التمييز ١٥٤ في الأشخاص المصابين والتي تظهر على خلايا "ت" لا يمكنها الارتباط بباقة التمييز ٤٠ على سطح خلايا "ب". وبعدم وجود هذا الارتباط لا يمكن لخلايا "ب" تغيير نوعية القلوبين المناعي الذي تنتجه. وتبعا لذلك فالأشخاص المصابون لديهم تركيز عالٍ من القلوبين المناعي "م" وتركيز منخفض من القلوبينات المناعية ج و أ. يتم تشخيص هذه الحالة عادة في الأطفال حيث يصابون بالتهاب ميكروبية في الجهاز التنفسي والأذنين والجيوب الأنفية والحلق. يمكن أيضا أن يصابوا بإسهال مزمن وعدوى بالميكروبات الانتهازية. أيضا يكون هؤلاء المرضى عرضة للسرطان.



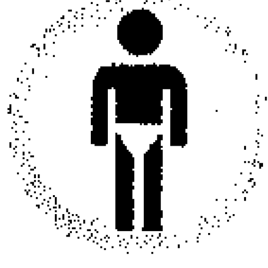
(فائدة سريرية).

الكشف عن المناعة الخلوية.

(وظائف المناعة المتواسطة بالخلايا)

المستضدات العامة المستخدمة للكشف عن فرط التحسس المتأخر تضم المبيضات البيض (Candida albicans) الفطريات الشعروية (Trichophyton) (فطريات تصيب الشعر والأظافر)، ميكروب الكزاز (Clostridium tetani) وفيروس النكاف (Mumps).

الاختبار ي الموجب يعني فعالية وظائف خلايا "ت".



(فائدة سريرية).

مرض المحببات المزمن (Chronic granulomatous disease)

مرض المحببات المزمن مرض وراثي يصيب الخلايا البلعمية، فالخلايا البيضاء المحايدة والخلايا وحيدة النواة لا تنتج مشتقات الأوكسيجين فلذلك لا يمكنها قتل الميكروبات بعد ابتلاعها. الأشخاص المصابون لديهم عداوى متكررة في الرئتين والكبد والعظام وتضخم في العقد الليمفاوية في العنق والإبطين. ويكونون أيضا عرضه للعدوى بميكروب المكورات العنقودية الذهبية (Catalaset) موجبة الكاتاليز (catalase +ve) وليس بالمكورات العقدية الرئوية السالبة للكاتاليز. الميكروبات سالبة الكاتاليز تعوض الخلية البلعيمة بمشتقات الهايدروجين بيروكسايد وبذلك تساهم في حتفها.

المناعة الخلطية

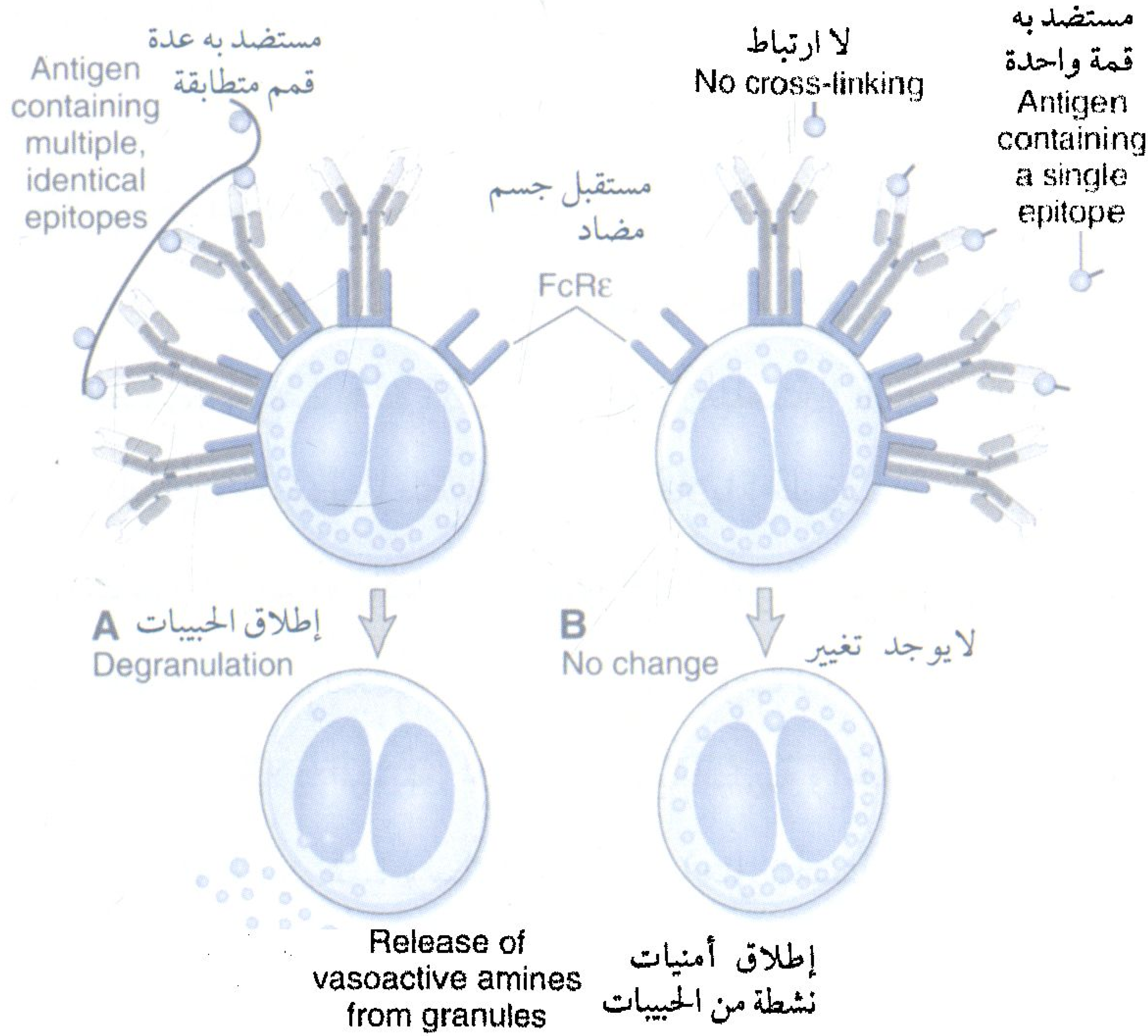
(المناعة المتواسطة بالأجسام المضادة)

تقوم الأجسام المضادة بعدة تفاعلات مع المستضدات عندما يتم إفرازها بواسطة الخلايا البلازمية. تتفاعل الأجسام المضادة بالتحديد مع المستضدات الذائبة في الدم وتؤدي لإنتاج معاقد مناعية. بعض المعاقد المناعية يكون ذائباً وبعضها يترسب محدثا بذلك تفاعل ترسيب. أمراض المعاقد المناعية (مثل مرض المصل) تمثل حالة حادة لتكوين مركبات من الأجسام المضادة والمستضدات. يمكن للأجسام المضادة الارتباط أو ربط المستضدات المتشابهة في عدة أجزاء وتكوين شبكة تعرف بتفاعل التلازن. بالإضافة إلى ذلك فالأجسام المضادة التي تتعرف وترتبط بالمستضدات السطحية المختلفة يمكنها تنشيط المتممة عن طريق المسار التقليدي. يؤدي ذلك إلى زيادة فعالية بلعمة الميكروب عندما تغطي بروتينات المتممة سطح الميكروب (opsonization) أو ربما يؤدي تنشيط المتممة إلى تحلل الخلايا المصابة أو الميكروبات.

تسمم الخلايا المتواسط بالأجسام المضادة

تتعرف الأجسام المضادة وترتبط بمستضدات على السطح كما في عدوى الطفيليات. ترتبط الخلايا الحمضية والخلايا الطبيعية القاتلة بالجزء الثابت من الأجسام المضادة، التي تكسو الميكروب، ومن ثم تبدأ في تحطيمه وقتله بما يعرف بتسمم الخلايا المتواسط بالأجسام المضادة. تختلف هذه الآلية عن تحفيز البلعمة (opsonization) حيث إنها لا تضم خلايا بلعمية، فترتبط المستقبلات على الخلايا الحمضية والخلايا الطبيعية القاتلة بالجزء الثابت من الأجسام المضادة المرتبطة أصلا على سطح الميكروب. عند الملامسة تبدأ هذه الخلايا في تحطيم الغشاء الخارجي للميكروب (الشكل رقم ١٣أ , ٥).

إفراز حبيبات الخلايا البدينة: تحتوي الخلايا البدينة والخلايا القاعدية على حبيبات سايتوبلازمية تتكون من عدة وسائط كيميائية (مثل الهستامين، السيروتونين وعامل تنشيط الصفائح الدموية) والتي تلعب دوراً في الالتهابات (فصل٨) تحتوي الخلايا البدينة على مستقبلات للقلوبين المناعي الأرجي (ق.م.ي) (الشكل رقم ١٧ , ٥). وعلى خلاف المستقبلات على سطح الخلايا البلعمية أو الخلايا الطبيعية القاتلة فإن المستقبلات على سطح الخلايا البدينة ترتبط بالقلوبين المناعي الحر قبل ارتباطه بالمستضد. وبذلك فإن الخلايا البدينة تتحد مع القلوبين المناعي الأرجي من المصل وتستخدمه كمستقبل للمستضدات. (مستوى القلوبين الأرجي في المصل ضئيل). وعند الارتباط بمستضد تلتحم القلوبينات المناعية على سطح الخلايا البدينة مما يؤدي لإفراز ما تحتويه حويصلاتها من حبيبات تحمل خصائص الوسائط الكيميائية. تنطلق هذه الوسائط الكيميائية مثل الهستامين والذي يؤثر على الأوعية الدموية والشعيرات وتؤدي لإحداث استجابة التهابية. الالتهاب المتواسط بالأجسام المضادة الأرجية يسمى فرط التحسس من النوع الأول أو بوجه عام تفاعل تحسسي وسيتم مناقشته في الفصل الثامن.



الشكل رقم(١٧ , ٥). إطلاق حبيبات الخلايا البدينة. تحتوي أسطح الخلايا البدينة والخلايا القاعدية على مستقبلات للقلوبين المناعي الأرجى (م. م. ي). يلتصق هذا القلوبين على أسطح هذه الخلايا عند إنتاجه-ارتباط مستضدات بها عدة قمم متطابقة تؤدي لارتباط القلوبينات المناعية وإطلاق حبيبات الخلايا البدينة والتي تحتوي على عدة أمينات نشطة. ارتباط مستضدات ذات قمم أحادية لا يؤدي لإطلاق الجبيبات من الخلايا البدينة.

حماية الجنين:

يوفر جهاز المناعة المكتسبة في الأم حماية غير متفاعلة (Passive) للجنين. تتم هذه الحماية بانتقال قلوبينات مناعية ج (ق.م.ج) عبر المشيمة. القلوبينات المناعة الأخرى والمتممة لا يمكنها عبور المشيمة. تجدر الإشارة إلى أن متوسط حياة القلوبين المناعي ج (ق.م.ج) هي ٢٣ يوماً (انظر الجدول رقم ١ , ٤). ويصل تركيز هذه القلوبينات المناعية

من الأم في الدورة الدموية في الجنين لنفس تركيزها في دم الأم وتوفر حماية للمولود تمتد لفترة ٦-٩ أشهر. وتشكل هذه الأجسام المضادة الوسيلة الدفاعية الأساسية للمولود ريثما يتطور جهازه المناعي ويوفر له الحماية اللازمة. وقصور الجهاز المناعي لدى المواليد يظهر في خلال فترة ٦-٩ أشهر عندما تتناقص تدريجيا المناعة المكتسبة من الأم.

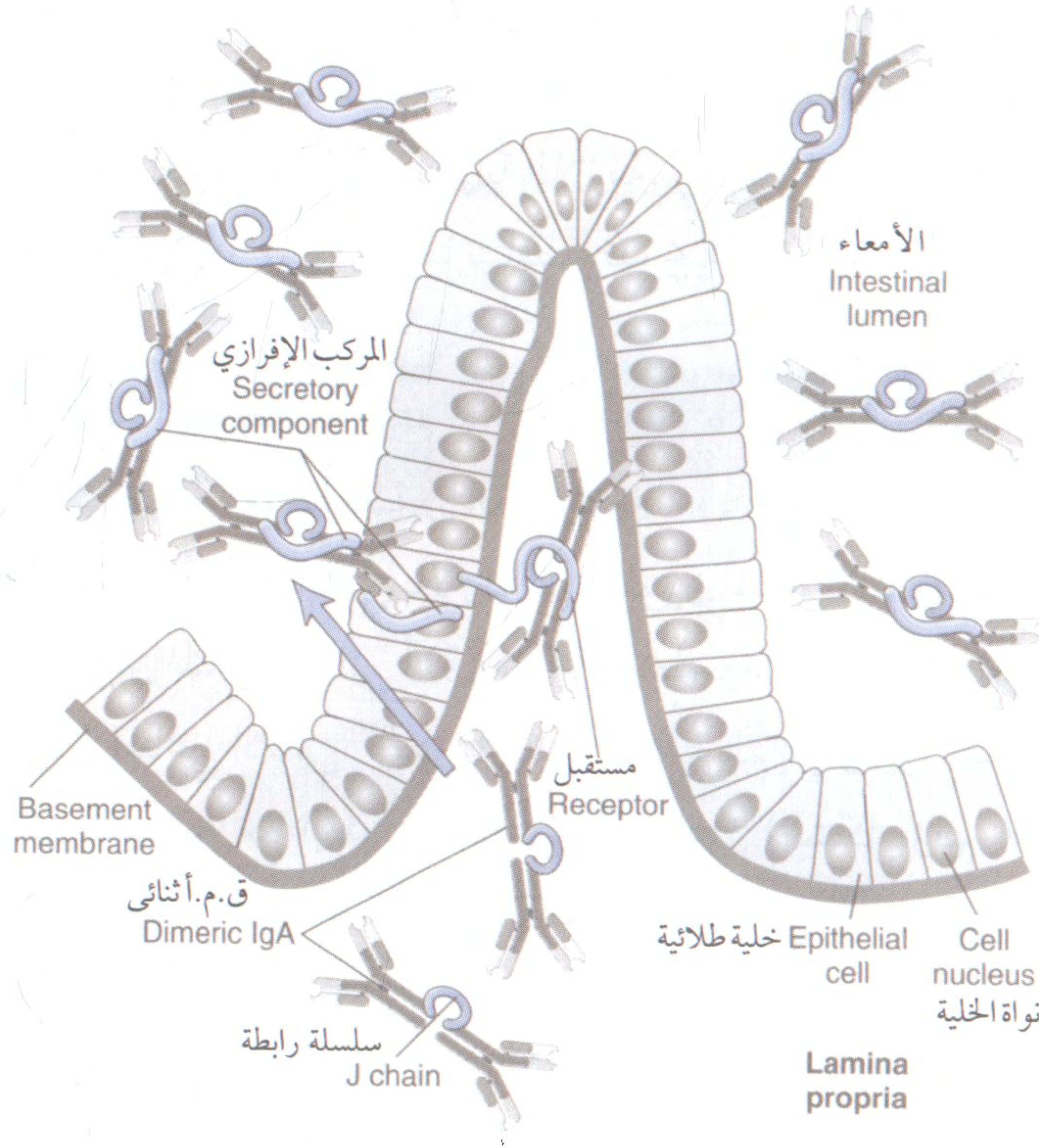
حماية الأغشية المخاطية:

تقوم خلايا ظهارية متخصصة في الغدد اللعابية وفي غدد الدموع والجهاز التنفسي والأمعاء الدقيقة وفي أنسجة الثدي بالارتباط بالقلوبين المناعي الثنائي وفي أنسجة الثدي بالارتباط بالقلوبين المناعي الثنائي أ (ق.م.أ) في أسطحها الداخلية عبر مستقبلات. يتم ترحيل القلوبين المناعي الثنائي "أ" عبر الخلية ومن ثم يتم إفرازه إلى السطح الخارجي. يبقى جزء من المستقبل مع القلوبين المناعي "أ" المفرز (الشكل رقم ١٨ ,٥). باقي المستقبل يسمى "الجزء المفرز" ويعطي حماية للقلوبين المناعي "أ" ضد التحلل الإنزيمي على سطح الأغشية الخارجية.

يتم إفراز القلوبين المناعي الإفرازي "أ" في اللعاب والدموع ولبن الأم بينما يتم إفراز القلوبين المناعي "أ"٢ في الأمعاء حيث يعمل بفعالة كجسم مضاد محايد للمستضدات الميكروبية.

دورة خلايا جهاز المناعة المكتسبة

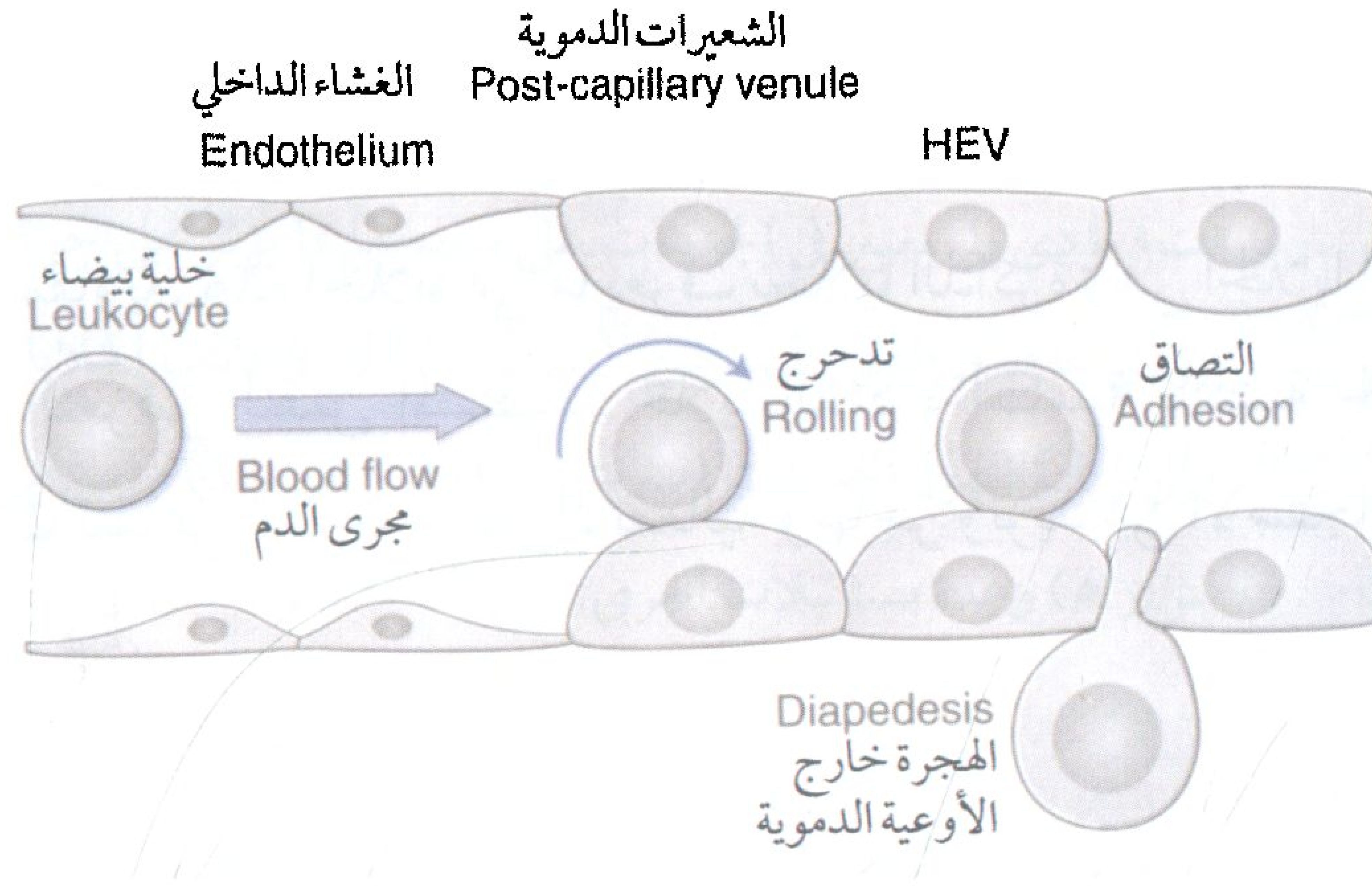
يبدأ إحداث استجابة مناعية مكتسبة بتعرف أعداد قليلة من خلايا "ت" التي تحمل مستقبلات المستضد على ببتايد المستضد المحمول على سطح الخلايا المقدمة للمستضدات. تمثل هذه الخطوة تحدياً كبيراً للجهاز المناعي، إذ كيف يمكن التأليف بين مستقبل مستضد على خلايا "ت" مع ببتايد المستضد المرتبط بمركب التوافق النسيجي على سطح الخلية مقدمة للمستضدات؟ تمهد لهذه الخطوة حركة خلايا "ت" المستمرة عبر الأنسجة والأعضاء الليمفاوية حيث تتاح لها الفرصة للمرور والنظر إلى عدة أنواع من ببتيدات المستضدات المرتبطة بمركب التوافق النسيجي.



الشكل رقم(١٨ , ٥). القلوبين المناعي (أ) المغروز عند عبوره الأغشية المخاطية. توجد على الخلايا الطلائية مستقبلات متخصصة ترتبط بالقلوبين المناعي الثنائي (أ). هذه المستقبلات تنقل القلوبين المناعي إلى داخل الأمعاء. يبقى المركب الإفرازي مع القلوبين المناعي (أ) ويوفر له حماية من الإنزيمات داخل الأمعاء.

تلتقي خلايا "ت" بمركبات الببتايد المرتبط بمركب التوافق النسيجي في الأعضاء الليمفاوية الطرفية وذلك أثناء دورتها عبر هذه الأنسجة. وتوجد أوردة دموية مرتبطة بشعيرات دموية متخصصة في العقد الليمفاوية وغشاء الأنسجة الليمفاوية. الخلايا الظهارية في هذه الأوردة أكثر سمكا من غيرها وتسمى الأوردة الداخلية العالية (high – enditheial venules, HEV) . تظهر على جدار هذه الأوردة الدموية

جزيئات لاصقة تسمى "أدريسين" (Addressin) وتلتصق بجزيئات تسمى "سليكتين" (CD62L) (L-selectin)) على سطح خلايا "ت". عندما يتم الارتباط تهاجر خلايا "ت" من الأوعية الدموية إلى داخل العقد الليمفاوية بما يسمى "diapedesis" (الشكل رقم ١٩ , ٥). تقع الأوردة الداخلية العالية في جزء القشرة من العقدة الليمفاوية وهذا المكان الذي تلتقي فيه خلايا "ت" بالمستضدات. في حالة عدم وجود مستضدات تلتقي خلايا "ت" بجزيئات مركب التوافق النسيجي الذاتي وبذلك تؤكد بقاءها ثم تهاجر إلى لب العقدة الليمفاوية قبل خروجها من الأوعية الليمفاوية. كل الأوعية الليمفاوية تلتقي بالقناة الصدرية (thoracic duct) حيث تعود كريات الدم البيضاء للدورة الدموية. أما في حالة التقاء خلايا "ت" ببتايد المستضد الملائم مرتبطا بمركب التوافق النسيجي، فتبدأ خلايا "ت" في التكاثر والانقسام وتتطور إلى خلايا "ت" مؤثرة ومن ثم تهاجر من لب العقدة الليمفاوية إلى الدورة الدموية.



الشكل رقم(١٩ , ٥). ما بعد الشعيرات الدموية وهجرة الخلايا. تحتوي الأنسجة الليمفاوية الطرفية على شعيرات دموية دقيقة. تلتصق جدران هذه الشعيرات بجزيئات سيليكتين لاصقة على خلايا «ت». يؤدي هذا الالتصاق إلى بطء حركة الخلايا ثم تدحرجها والتصاقها بجدران الأوعية الدموية الدقيقة. يعقب ذلك هجرة الخلايا عبر جدران الشعيرات الدموية إلى داخل الأعضاء والأنسجة الليمفاوية.

المواد المحفزة (Adjuvants) التي تستخدم لتحفيز الاستجابات المناعية والتنبيه لإحداث الالتهابات تدفع الخلايا المتشجرة المتواجدة داخل العقد الليفاوية لإفراز مستحثات خلايا تجذب خلايا "ت". بالإضافة إلى ذلك تظهر الخلايا المتشجرة جزيئات لاصقة وتعطي إشارات تنبه مساعدة وتفرز مستحثات خلايا تؤثر على تفاعل خلايا "ت" مع الخلايا المقدمة للمستضدات وتدفع في النهاية بتطورها لخلايا "ت" مؤثرة.

بخلاف الخلايا العادية، تغادر خلايا "ت" المؤثرة الأعضاء الليمفاوية بطرق غير معروفة وتكتسب خاصية إمكانية الهجرة لأعضاء غير ليمفاوية. تظهر خلايا "ت" المنشطة تناقصاً في ظهور "السليكتين" وزيادة ظهور جزيئات باقة التمييز ٤٤ (ب.ت٤٤) والإنتقرين (Integrin). تظهر خلايا "ت" المنشطة أيضاً فقداناً لمستقبل جاذب الخلايا (CCR7) وزيادة في إظهار جاذبات الخلايا (CCR5, CCR2, CCR1) ومستقبلات أخرى تمهد لهجرة خلايا "ت" لمواقع الالتهابات.(الشكل رقم ٢٠ , ٥).

من الأشياء الأساسية أنه لا تتحول كل خلايا "ت" المنشطة لخلايا "ت" مؤثرة. بعض خلايا "ت" المنشطة تحتفظ بجاذب الخلايا (CCR7) وتحتفظ بإمكانية الهجرة في الأنسجة الليمفاوية. هذه الخلايا هي ما يعرف بخلايا الذاكرة وهي الخلايا التي تتفاعل بسرعة عند التعرض لنفس المستضد. خلايا الذاكرة أساسية بالنسبة لجهاز المناعة المكتسبة حيث تتفاعل بسرعة وتتحرك بفعالية وتهاجر وتزيد من الاستجابات المؤثرة في المواقع الطرفية.

الدفاع ضد العدوى المتكررة أو مهاجمة المستضد

بالرغم من أن جهاز المناعة المكتسبة بطيء في إحداث استجابة عند مواجهة مستضد للمرة الأولى إلا أنه يتفاعل بسرعة عند مواجهة نفس المستضد في أوقات لاحقة. كلٌّ من المناعة الخلوية أو المناعة الخلطية تختفي تدريجيا بعد التحكم في العدوى الميكروبية عند تكرار التعرض تكون الاستجابة المناعية سريعة وهذا ما يعرف بالمناعة الوقائية. التعرض لنفس المستضد حتى ولو بعد عدة سنوات يؤدي لاستجابة مناعية سريعة وتسمى تلك الخاصية الذاكرة المناعية.

Cell-surface molecules	Resting T cell	Activated T cell
CD62L (ب ت٦٢ل)	Increased زيادة	Decreased نقصان
CD44 (ب ت٤٤)	Decreased نقصان	Increased زيادة
Integrins (various) انتغرين	Decreased نقصان	Increased زيادة
CCR1 (س س ر١)	Decreased نقصان	Increased زيادة
CCR2 (س س ر٢)	Decreased نقصان	Increased زيادة
CCR5 (س س ر٥)	Decreased نقصان	Increased زيادة
CCR7 (س س ر٧)	Increased زيادة	Decreased

الشكل رقم(٢٠ و ٥). تغيير جزيئات السليكتين في خلايا «ت» النشطة والساكنة. تنشيط خلايا «ت» يؤدي إلى تغيير في الجزيئات على سطحها مما يؤثر على حركتها. التنشيط يؤدي لنقصان ظهور السليكتين (ب ت، ٦٢ ل) وجاذب الخلايا (س س ر ٧) وإلى زيادة ظهور الجزيئات (ب ت ٤٤) و(س س ر ١) و(س س ر ٢) و(س س ر ٥) وعدة مستقبلات أخرى.

الذاكرة المناعية:

تشكل الذاكرة المناعية الخاصية المميزة لجهاز المناعة المكتسبة. وباختصار فعندما تؤدي عدوى ميكروبية لإحداث استجابة مناعية مكتسبة فإن التعرض لنفس الميكروب يؤدي لحدوث أعراض طفيفة أو غير واضحة. وذلك لسرعة وكفاءة عمل الأجسام المضادة أو خلايا "ت" المؤثرة. ومن المفارقات أن أهم خاصية في جهاز المناعة المكتسبة أهمية هي الأقل وضوحا في فهم آلياتها، فالخلايا المحددة للمستضد والتي تكاثرت

نسيلتها خلال التعرض الأول للمستضد يمكن تفاعلها بسرعة وبذلك تختصر فترة تفاعلها للمستضد. هذه الاستجابة السريعة وبالنسبة للأجسام المضادة ارتفاع قابلية تفاعلها يؤدي لتحطيم وإزالة المستضد. تنشيط هذه الخلايا المبرمجة للمستضد يتخطى كثيراً من القوانين والشروط التي يستوجب توفرها عند تنشيط الخلايا غير المبرمجة في التعرض الأول.

عرض (تقديم) المستضد

يتطلب عرض المستضدات على الأقل تحلل أو تفكك جزئ المستضد، فعرض المستضد لخلايا "ت٤" المنشطة والمبرمجة سابقا تستوجب التنبيه بنفس مركب ببتايد الميكروب المرتبط بمركب التوافق النسيجي II (م.ت.نII) وإشارة التنبيه المساعدة. وبخلاف خلايا "ت٤" غير المبرمجة للمستضد فإن خلايا "ت٤" المؤثرة لا تحتاج لدورات تكاثر وانقسام. بالإضافة إلى ذلك فإن خلايا "ب" خلايا فعالة في تقديم المستضدات لخلايا "ت ٢ المساعدة" كما سيوضح لاحقا. خلايا "ت٨" المبرمجة تحتاج فقط للتعرف على ببتايد الميكروب المرتبط بمركب التوافق النسيجي I (م.ت.نI) ولا تحتاج لإشارة تنبيه مساعدة. خلايا "ت" المسممة للخلايا ,(Cytotoxic Lymphocytes) (CTL لها الترخيص لقتل أي أهداف دون الرجوع لمشاورة أو مساعدة خلايا بيضاء أخرى.

استجابات خلايا "ت" الثانوية

يؤدي التنشيط الأولى لخلايا "ت" غير المبرمجة لزيادة أعدادها لأكثر من ١٠٠٠ ضعف. معظم هذه الخلايا تختفي عن طريق الموت المبرمج (apoptosis) عندما ينتهي تهديد الميكروب ويتم إزالة المستضد، ولكن تبقى بعض الخلايا المؤثرة وخلايا الذاكرة في حدود ١٠ إلى ١٠٠ ضعف عدد الخلايا الأولية عند بداية الاستجابة. ولأن خلايا "ت" المؤثرة وخلايا الذاكرة التي تمتاز بفترة بقاء طويلة تحملان على السطح جزيئات متطابقة فإنه من الصعب التفريق بينهما عمليا. أكثر علامة سطحية واضحة تفرق بين

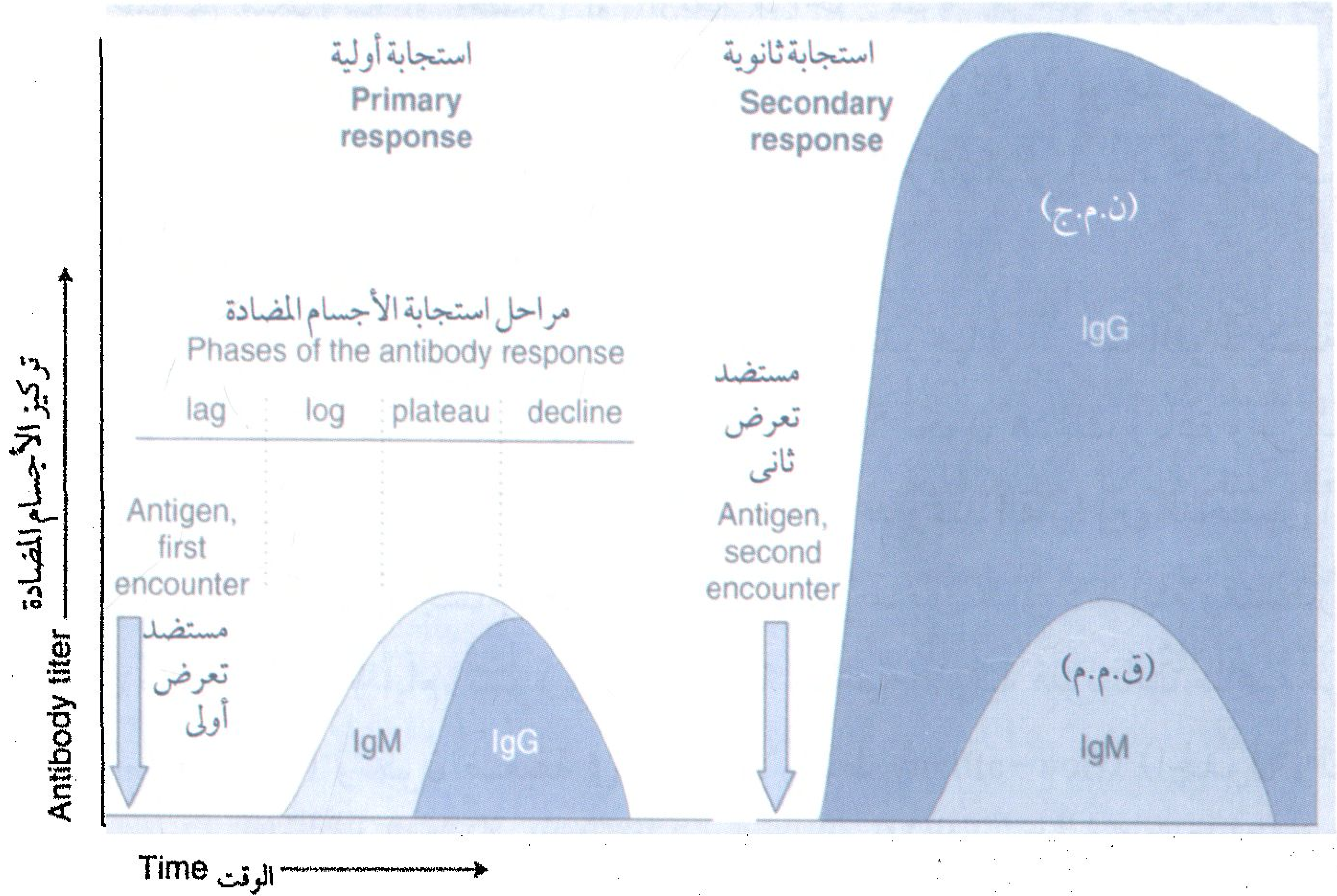
خلايا "ت" المؤثرة وخلايا الذاكرة من جهة وبين خلايا "ت" غير المبرمجة (naive T.cells) هي وجود باقة التمييز ٤٥ (ب.ت٤٥) (مستضد الخلايا البيضاء العام) (Common leukocyte antigen. CD45) وهو عبارة عن إنزيم ثايروسين فوسفاتي يتواجد في الغشاء الخارجي للخلايا. ويتواجد على شكلين، فالشكل (ب.ت٤٥ رو) (CD 45 RO) وله وزن جزيئي منخفض يتواجد على سطح خلايا "ت" المؤثرة وخلايا الذاكرة.

استجابات خلايا "ب" الثانوية

تنقسم الاستجابة المناعية الخلطية الأولية أو المتواسطة بالأجسام المضادة والتي تعقب عدوى ميكروبية أو تحصين إلى أربعة مراحل مميزة: مرحلة كمون، مرحلة لوغريثمية، مرحلة ثبات و مرحلة هبوط.(الشكل رقم٢١ , ٥) لا توجد أي أجسام مضادة في مصل الشخص في مرحلة الكمون. في هذه الفترة تتكاثر أعداد خلايا "ب" نتيجة تفاعلها مع المستضد وخلايا "ت".

تبدأ الأجسام المضادة في الظهور وتستمر في الزيادة تدريجيا في المرحلة اللوغريثمية. يبلغ تركيز الأجسام المضادة قمته في مرحلة الثبات فلا تكون هنالك زيادة ومن ثم يبدأ تركيز الأجسام المضادة في النقصان في مرحلة الهبوط وتمتد الفترة بين التحصين أو العدوى ومرحلة ثبات الأجسام المضادة في أعلى تركيز ما بين ٧ إلى ١٠ أيام وتمتد فترة الكمون ما بين ٥ إلى ٧ أيام. تسود في الاستجابة المناعية الأولية قلوبينات مناعية من نوعية "م" (ق.م.م) وتكون ضعيفة في قابلية الارتباط (low-affinity)) (الجدول رقم ٢ , ٥). وتعتمد الفترة لبلوغ مرحلة الثبات، حيث تبلغ الأجسام المضادة قمة تركيزها، على طبيعة المستضد المستخدم في التحصين وكميته أو على حدة العدوى وعلى موقع دخول المستضد إلى الجسم، كما تعتمد أيضاً على تركيب المستضد وفترة بقائه في الجسم. على النقيض من ذلك، فإن استجابات خلايا "ب" الثانوية تكون لها فترة كمون قصيرة جدا تعقبها فترة لوغريثمية سريعة ثم فترة ثبات يبلغ فيها تركيز الأجسام المضادة ما بين ١٠٠٠ إلى ١٠٠٠٠٠ ألف ضعف أكثر من تركيزها في الفترة الأولية. وبالرغم من أن فترة بقاء الأجسام المضادة لم تتغير إلا أن مرحلة الهبوط تأخذ فترة أكبر نسبة لتركيز

الأجسام المضادة العالي. تسود القلوبينات المناعية "ج" (ق.م.ج) في الاستجابات المناعية الثانوية وتبقى القلوبينات المناعية "م" (ق.م.م) في نفس تركيزها كما كان في الاستجابة المناعية الأولية. واعتماداً على طبيعة اللقاح أو العدوى ربما تظهر قلوبينات مناعية "أ" (ق.م.أ) أو قلوبنيات مناعية أرجية (ق.م.ي) عند تعرض خلايا "ب" للمستضد للمره الثانية تقوم بتحوير عال في الجزء المتغير من القلوبين المناعي على سطحها وبذلك تنتج نوعيات من القلوبينات المناعية تتلاءم تماماً مع المستضد. يسمى هذا التحوير نضوج قابلية الارتباط (Affinity maturation) وستتم مناقشته في الفصل السادس.



الشكل رقم(٢١ , ٥). الاستجابة المناعية الأولية والثانوية. عند التعرض لمستضد للمرة الأولى، تمر الاستجابة المناعية بأربعة مراحل. عدم وجود أجسام مضادة ثم ظهورها وزيادة تركيزها ثم تعادلها وفي المرحلة الأخيرة نقصان تركيزها. في الاستجابة الأولية تكون الأجسام المضادة من نوعية «م» وفي الاستجابة المناعية الثانوية تكون الأجسام المضادة «ج» سائدة.

الجدول رقم (٢ ,٥). الاستجابات المناعية الخلطية الأولية والثانوية.

	الاستجابة الأولية	الاستجابة الثانوية (استجابة الذاكرة)
الزمن	تعتمد الاستجابات المناعية المكتسبة على خلايا "ت" تتم معالجة المستضد وإظهاره بالخلايا المقدمة للمستضدات ويتطلب ذلك تكاثر خلايا "ت" و "ب" عند التنشيط يتطلب ذلك بعض الوقت. تمر الاستجابة المناعية المتواسطة بالأجسام المضادة بأربع مراحل: مرحلة كمون، مرحلة إنتاج، مرحلة ثبات، ومرحلة هبوط.	حدث تكاثر نسيلي لخلايا "ت" و "ب" في الاستجابة الأولية وبعضها أصبح خلايا ذاكرة هذه الخلايا على استعداد للتفاعل عند التعرض للمستضد للمرة الثانية لذلك يحدث التفاعل المناعي بسرعة وتستمر لفترة أطول.
أعلى تخفيف موجب (تايتر)	أعلى تخفيف موجب (تايتر) مصطلح يعني كمية نسبية فيتم إنتاج تركيز قليل من الأجسام المضادة في الاستجابة الأولية بالمقارنة مع الاستجابة الثانوية.	كمية كبيرة من الأجسام المضادة يتم إنتاجها بالمقارنة مع الاستجابة الأولية.
نوع القلوبين المناعي	يطغى القلوبين المناعي "م" في الاستجابة الأولية و يظهر القلوبين المناعي "ج" لاحقاً.	يطغى القلوبين المناعي "ج" أو "أ" يلعب القلوبين المناعي "م" دور بسيط في الاستجابة الثانوية.

تابع الجدول رقم (٢, ٥).

	الاستجابة الأولية	الاستجابة الثانوية (استجابة الذاكرة)
قوة الارتباط	يعني ذلك قوة الارتباط بين الأجسام المضادة والمستضدات من بين ١٠^{٦} إلى ١٠^{٧} أجسام مضادة مختلفة بعضها يلائم المستضد أكثر من غيره في الاستجابة الأولية لا يحدث انتفاء في قوة الارتباط بقدر ما تنتج كمية متنوعة من الأجسام المضادة.	خلايا الذاكرة الأكثر تلاؤماً مع مركب الببتايد م ت ن II يتم تنشيطها . هذه أكثر خلايا "ب" ملائمة مع مستقبل المستضد وهذا يمثل دقة الاستجابة المناعية في اختيار خلايا "ت" و "ب" الأكثر كفاءة.

محدودية جهاز المناعة المكتسبة

بالرغم من القوة الدفاعية لجهاز المناعة المكتسبة فإنه يحمل أيضا نقاط ضعف أساسية، ففي كل شخص يتم إنتاج مستقبلات المستضدات على سطح خلايا "ت" وخلايا "ب". وعلى الرغم من دقة هذه المرحلة إلا أن إنتاج مستقبلات المستضدات يتم بشكل عشوائي. فربما تكون هنالك وفرة في إنتاج مستقبلات بعض المستضدات وانعدام لإنتاج مستقبلات أخرى. ويسمى علماء المناعة هذه الظاهرة بالفجوة في إطار المستقبلات (the hole in the repertoire) . ولحسن الحظ فإن معظم المواد تحتوي على عدة مستضدات على سطحها (Epitopes)، ففي حالة عدم وجود مستقبل لمستضد محدد هنالك احتمال وجود مستقبلات ملائمة.

إن عرض ببتايد الميكروب مرتبطا بمركب التوافق النسيجي على سطح الخلايا المقدمة للمستضدات يحد من تفاعل خلايا "ت" للمستضدات الذائبة. ويحدد شكل الببتايد الثلاثي إمكانية ارتباطه بمركب التوافق النسيجي. ووجود فروقات في التركيب

الجيني في جزيئات مركب التوافق النسيجي بين عدة أشخاص يعني أن جزيئات التوافق النسيجي التي ينتجها جين معين ربما ترتبط مع ببتايد مستضد بصورة أقوى من مركب ينتج من جين آخر. استناداً إلى ذلك، فهذا يعني أن بعض الأشخاص لهم قابلية من ناحية تركيبهم الجيني في التفاعل ضد ببتايد ميكروبات معينة أفضل من غيرهم. هذه القابلية المرتبطة بالتركيب الجيني للإنسان تلعب دوراً أيضاً في أمراض المناعة الذاتية (الفصل التاسع) وأمراض قصور المناعة (الفصل السابع).

بالمقارنة مع المناعة الطبيعية، فإن المناعة المكتسبة بطيئة في تفاعلها ضد المستضد عند التعرض الأولى. إن طيف مستقبلات المستضدات واسع جدا فإذا كانت كل خلية تحمل مستقبلاً مستضداً منفرداً فإن ذلك يعني أن احتمال تقابل مستقبل مستضد على خلية "ت" أو "ب" متشابه يكون بعيد الاحتمال. فإحداث استجابة مناعية فعالة يستوجب زيادة عدد الخلايا الحاملة لمستقبل المستضد المعين، فتمر بعدة دورات تكاثر تستغرق بضعة أيام. في نفس هذه الفترة ربما يتكاثر الميكروب وينتج أعداداً هائلة من المستضدات. ومن حسن الطالع فإن إمكانية الجهاز المناعي المكتسب في تأسيس خلايا ذاكرة يجعل الشخص محصنا ضد عدوى من نفس الميكروب.

يستجيب الجهاز المناعي المكتسب بوجه كلي وربما ينتج عن ذلك أخطاء في التعرف، فالميكروبات يتم تحطيمها وتفكيكها داخل الخلايا المقدمة للمستضدات ويتم عرضها على خلايا "ت". وخلايا "ت المساعدة ٢" تتفاعل وتنشط خلايا "ب" المحددة للمستضد المعين وتتحول هذه إلى خلايا بلازمية وتفرز أجساماً مضادة. ليس من الضروري أن يكون الببتايد المحفز لخلايا "ت" متلائماً مع خلايا "ب" ولكن يستوجب ارتباطها فيزيائياً. كل مستقبلات المستضدات التي تتفاعل ضد "الذات" يتم التخلص منها في الغدة التوتية ولكن لا يوجد مقابل لخلايا "ب". وبالتالي فيمكن لخلايا "ت" أن تتفاعل مع مستضد خارجي وبطريقة غير مباشرة تنشط خلايا "ب" تحمل مستقبلات ضد "الذات"، تتحول هذه إلى خلايا بلازمية وتنتج أجساماً مضادة ضد أنسجة وخلايا الجسم (أجسام مضادة ذاتية) (الفصل السابع وحتى الفصل التاسع) يناقش تفاعلات المناعة المكتسبة غير الطبيعية).

الالتهاب في الاستجابات المناعية المكتسبة

تستخدم الاستجابات المناعية المكتسبة كل عوامل جهاز المناعة الطبيعي لتؤدي وظائفها الدفاعية. وباستثناء التحطيم بواسطة خلايا "ت٨" (الخلايا الليمفاوية المسممة للخلايا و CTL) فكل الاستجابات المناعية المكتسبة يمكنها أن تحدث تلفاً في الأنسجة السليمة المحيطة بموقع الاستجابات. وكما ذكرنا سابقا في المناعة الطبيعية فالالتهاب يوفر مجالاً للجهاز المناعي ليرمي بكل ما يملك من آليات لمهاجمة الهدف. والغرض من ذلك هو احتواء الميكروب وتحطيمه. تفاعلات فرط التحسس المتأخر تحدث نتيجة جذب خلايا "ت٤" "المساعدة ١" للخلايا البلعمية. الخلايا البلعمية المنشطة تقوم بنشاط يؤدي لبلعمة الميكروبات والقضاء عليها. ويهدف ارتباط الأجسام المضادة بالمستضدات إلى إبطال مفعول حركتها بالتلازن أو تحييد مفعولها. بعض الأجسام المضادة يمكنها تنشيط بروتينات المتممة فيؤدي التصاق بعض مكونات المتممة على سطح الميكروب إلى زيادة فعالية البلعمة وإلى تحلل الميكروب. ربما تتأثر بعض الأنسجة السليمة بالتصاق مكونات المتممة على سطحها. بالإضافة إلى ذلك فزيفانات صدمة التحسس (anaphylatoxins) التي تنطلق أثناء تنشيط المتممة (م٣أ و م٥أ) تعمل كإشارات كيميائية لزيادة نفاذية الأوعية الدموية وجذب كريات الدم البيضاء وتنشيطها وبذلك تساهم في إحداث الالتهاب وزيادة حدته. فيمكن النظر لجهاز المناعة الطبيعي كبداية دخول للجهاز المناعي المكتسب وأيضا يوفر آليات العمل التي يفتك بها الجهاز المناعي المكتسب، من ناحية أخرى فالجهاز المناعي المكتسب يزيد قوة أداء آليات الجهاز المناعي الطبيعي ويركزها في المواقع الدفاعية المطلوبة.

ملخص

• تستوجب الاستجابات المناعية المكتسبة تعرف مجموعة محددة من خلايا "ت" والتي يكون تركيزها قليلاً في البداية على عدد قليل من ببتايد الميكروب المرتبط بمركب التوافق النسيجي على سطح الخلايا المقدمة للمستضدات(Antigen presenting Cells . APC)

• عرض المستضد هو عملية تحميل أجزاء من المستضد الذي تم تحليله إنزيميا على جزيئات مركب التوافق النسيجي ومن ثم عرضه على سطح الخلية. الخلايا المقدمة للمستضدات تقوم بمهمة تقديم المستضدات لخلايا "ت" وتنشيطها أو إعادة تنشطيها. هذه الخلايا تعرف بالخلايا المتخصصة في تقديم المستضدات وتشمل هذه الخلايا المتشجرة والخلايا البلعمية الكبيرة وخلايا "ب".

• جزيئات البروتينات الخارجية التي يكون مصدرها خارج الخلايا مثل البكتيريا والبروتينات المتواجدة في سوائل الجسم والأنسجة يتم بعد تحليلها إنزيميا تحميلها على جزيئات مركب التوافق النسيجي II. أما جزيئات البروتينات التي يكون مصدرها داخل سايتوبلازم الخلية مثل بروتينات الفيروسات فيتم تحميلها على جزيئات مركب التوافق النسيجيI.

• الخلايا المتشجرة غير مكتملة النمو ترصد الميكروبات والخلايا المصابة والخلايا الميتة وحطامها وتبتلعها إما ابتلاعاً متواسطاً بالمستقبلات وإما ابتلاعاً مباشر.

• باتباع طريقة الانتقاء السلبي أو الموجب للخلايا الليمفاوية داخل الغدة التوتية، يضمن الجهاز المناعي المكتسب وجود خلايا "ت" غير مبرمجة وتحمل مستقبلات يمكنها التفاعل مع ببتايدات مستضدات غير ذاتية (غريبة) ومحملة على جزيئات مركب التوافق النسيجي. خلايا "ت" التي تتفاعل ضد مستضدات الذات يتم التخلص مها بالانتقاء السلبي.

• خلايا "ت٤" غير المبرمجة والتي يتم تنشيطها عبر الاشتباك المناعي تبدأ في إفراز مجموعة من مستحثات الخلايا وإظهار مستقبلات لمستحثات الخلايا.

• الاستجابات المناعية الخلطية تضم في آلياتها القلوبينات المناعية والأجسام المضادة وبروتينات المتممة. يتم إنتاج القلوبينات المناعية بواسطة خلايا "ب" والخلايا البلازمية فقط. خلايا "ب" مكتملة النمو والتي تحمل مستقبلات القلوبين المناعي "م" و"د" على سطحها خلايا جاهزة للتنشيط والتفاعل.

• خلايا "ت" و "ب" يزداد تعدادها عند الاستجابة للمستضدات فتنتج خلايا نشطة ومكتملة النمو.

• تفاعلات فرط التحسس المتأخر (Delayed hypersensitivity DTH) تكون مركزة في موقع التفاعل حول منطقة حقن المستضد. ومن خصائص هذا التفاعل وجود ورم وطفح جلدي مقابل للورم وربما يؤدي ذلك للتقرح. يتبع ذلك انحسار الورم والتئام آثار التفاعل.

• الخلايا الحمضية والخلايا الطبيعية القاتلة تتعرف على تغييرات في الجزء الثابت من الأجسام المضادة الملتصقة بالميكروب. وتقوم هذه الخلايا بإصابة الهدف وتحطيمه بطريقة تسمى تسمم الخلايا المتواسط بالأجسام المضادة.

(antibody- dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)

• الخلايا البدينة والخلايا القاعدية تحتوي على حبيبات سايتوبلازمية بها عدة وسائط كيميائية مثل الهستامين، السيروتونين وعامل منشط الصفائح الدموية، وكل هذه الوسائط تلعب دورا هاما في إحداث الالتهابات.

• يوفر الجهاز المناعي المكتسب لدى الأم حماية للجنين والمولود وذلك بواسطة انتقال قلوبينات مناعية "ج" (ق.م.ج) عبر المشيمة.

• توجد خلايا ظهارية متخصصة في الغدد اللعابية والدمعية والجهاز التنفسي والأمعاء الدقيقة وأنسجة الثدي تقوم بترحيل قلوبينات مناعية ثنائية من نوعية أ (ق.م.أ ثنائي) من الغشاء الداخلي إلى الغشاء الخارجي بواسطة مستقبلات تم معالجتها بإنزيمات بروتينية تعرف باسم الجزء الإفرازي.

مراجع مقترحة

Appleman IJ, Boussiotis VA .Tell anergy and costimulation. Immunol Rev 2003;192 :161-180.

Bradley LM. Migration and T-lymphocyte effector function. Curr Opin Immunol 2003 ; 15:343-348.

Carsetti R,Rosado MM, Wardmann H.Peripheral development of B cells in mouse and man. Immunol Rev 2004;197:179-191.

Crevilato E. Vacca A . Ribatti D. Setting the stage: an anatomist view of the immune system .Trends Immunol 2004;24:210-217.

Cyester JG .Lymphoid organ development and cell migration. Immunol Rev 2003;195: 5-14.

Al-Daccak R .Mooney N, Charron D. MHC class 11 signaling in Antigen –presenting cells . Curr Opin Immunol2004;16:108-113.

van den Elsen PJ .Rudnesky A .Antigen processing. Curr Opin Immunol 2004;16:63-66.

Germain RN, Jenkins MK. In vivo antigen presentation. Curr Opin Immunol 2004; 16 : 120125.

Jacobelli J ,AndresPG ,Boisvert J, etal. New views of the immunological synapse: variation in assembly and function. Curr Opin Immunol 2004;16:345-352.

Jin Y, Fuller L,Ciancio G,ETAL .Antigen presentation and immune regulatory capacity of immature and mature –enriched antigen presenting (dendritic)cells derived from human bone marrow . Curr Opin Immunol 2004;65:93-103.

Krogsgaard M Huppa JB , Purbhoo MA .etal. Linking molecular and cellular events in T-cell activation and synapse formation .Sem Immunol 2003;15:307-315.

Krumel MF,Davis MM, Dynamics of the immunological synapse. Finding ,establishing and solidifying a connection. Curr Opin Immunol 2002;14:66-74.

Ruland J ,Mak TW.Transducing signals from antigen receptors to nuclear factor Kb. Immubnol Rev 2003;193:93-100.

Pitcher, LA, va Oers,NSC. T-cell receptor signal transmission :who gives and ITAM ? Trends Immunol 2003;24:554-560.

Schwartz RH ,Tcell anergy .Annu Rev Immunol 2003;21:305-334.

Starr TK ,Jameson SC, Hogquist KA , Positive and negative selection of Tcells . Annu Rev Immunol 2003;21:139-176.

أسئلة مراجعة

إرشادات:

تتبع المعلومات المرقمة أو المعلومات الناقصة عدة إجابات. اختر إجابة واحدة صحيحة.

١- بروتين تحويل المستضدات (TAP-1) وجزيئات مركب تحويل المستضدات ضرورية للآتي:

أ) إظهار مستقبل مستحث الخلايا -٢ (م.م.خ٢).

ب) منع ارتباط المستضد بجزيئات مركب التوافق النسيجي II.

ج) معالجة المستضد بالخلايا البلعمية.

د) تحميل المستضد على جزيئات مركب التوافق النسيجي I.

هـ) إنتاج الأجزاء المتغيرة في مستقبلات خلايا "ب" و "ت".

٢- الانتقاء السلبي لخلايا "ب" يتم في:

أ) الغدة التوتية.

ب) العقد الليمفاوية.

ج) الطحال.

د) الأوعية الدموية.

هـ) نقى العظام.

٣- ماهي الخلايا التي تستخدم التحور السوماتي العالي لزيادة تنوع مستقبلات المستضد؟

أ) خلايا "ب" وخلايا "ت".

ب) خلايا "ت" وليست خلايا "ب".

ج) خلايا "ب" وليست خلايا "ت".

د) خلايا "ت" والخلايا المتشجرة.

هـ) الخلايا المتشجرة وخلايا "ب".

٤- ما هو مستحث الخلايا الذي يساعد في تحول خلايا "ت٤" إلى خلايا " ت ١ مساعدة" ومؤثرة؟

أ) مستحث الخلايا -٤ (م.خ٤).

ب) مستحث الخلايا -١٢ (م.خ١٢).

ج) مستحث الخلايا -٥ (م.خ٥).

د) مستحث الخلايا ١٠ (م.خ١٠).

هـ) عامل نخر السرطان (TNF).

٥- إنزيمات راق-١ وراق-٢ ضرورية لأي من هذه النشاطات:

أ) ظهور مستقبل مستحث الخلايا -٢.

ب) منع ارتباط المستضد بجزيئات مركب التوافق النسيجي II.

ج) معالجة المستضدات في الخلايا البلعمية.

د) تحميل المستضد في جزيئات مركب التوافق النسيجي I.

هـ) إحداث تنوع في الجزء المتغير في المستقبل على خلايا "ت" وخلايا "ب".

٦- عند تنشيطها تظهر خلايا "ت" مستقبلات مستحث الخلايا -٢ (م.خ٢). ماهو مصدر مستحث الخلايا-٢؟

أ) الخلايا المقدمة للمستضدات.

ب) خلايا "ت".

ج) الخلايا الطبيعية القاتلة.

د) خلايا "ب".

هـ) الخلايا الظهارية.

٧- جزيئات مركب التوافق النسيجي I تظهر ببتايدات مستضدات يكون مصدرها:

أ) مستضدات تم ابتلاعها.

ب) سايتوبلازم الخلية.

ج) مستقبلات بلعمة.

د) ميكروبات محاطة بمحفزات للبلعمة.

هـ) مثبطات إنزيم البروتيز.

٨- ماهو مستحث الخلايا الذي تستخدمه خلايا "ت المساعدة ١" لتنشيط الخلايا البلعمية الكبيرة؟

أ) عامل نخر السرطان - بيتا.

ب) مستحث الخلايا -٤ (م.خ٤).

ج) مستحث الخلايا -٢ (م.خ٢).

د) إنترفيرون قاما.

هـ) مستحث الخلايا -١٢ (م.خ١٢)

٩- جزيئات مركب التوافق النسيجي II تظهر ببتايدات مستضدات يكون مصدرها:

أ) مستضدات تم ابتلاعها.

ج) مستضد معالج بواسطة باقة التمييز ٢٤٧ (ب.ت٢٤٧).

د) ببتايدات معالجة ببروتين تحويل المستضدات.

هـ) مثبطات إنزيم البروتيز.

١٠- الخلايا الليمفاوية في الدورة الدموية تتعرف على مواقع الالتهابات عبر:

أ) السيليكتين على الخلايا الليمفاوية والأدريسين على جدران الأوعية الدموية.

ب) باقة التمييز ١٥٤ على الخلايا الليمفاوية وباقة التمييز ٤٠ على جدران الأوعية الدموية.

ج) ل.ف.أ-٣ (LFA-3) على الخلايا الليمفاوية والجزيئات اللاصقة (ICA-M2) على جدران الأوعية الدموية.

د) ارتباط القلوبين المناعي "ج" على الخلايا الليمفاوية بجدران الأوعية الدموية.

هـ) ارتباط القلوبين المناعي ج على الخلايا الليمفاوية ببروتين المتممة الثالث بجدران الأوعية الدموية.

١١- الخلايا المسؤولة في حالات تسمم الخلايا المتواسط بالأجسام المضادة (ADCC) هي:

أ) خلايا "ت" المسممة للخلايا. (CTL)

ب) خلايا بلعمية كبيرة منشطة.

ج) خلايا طبيعية قاتلة.

د) خلايا بدينة.

هـ) خلايا "ب".

١٢- القلوبين المناعي الذي يعبر المشيمة من الأم إلى الجنين هو:

أ) قلوبين مناعي أ (ق.م.أ).

ب) قلوبين مناعي د (ق.م.د).

ج) قلوبين مناعي ي (ق.م.ي).

د) قلوبين مناعي ج (ق.م.ج).

هـ) قلوبين مناعي م (ق.م.م).

١٣- طفل عمره ٤ أشهر يعاني من التهاب رئوي بميكروب المتكيسة الرئوية الجؤجؤية (P.carinii) الإختبارات المعملية أوضحت تركيزاً منخفضاً للقلوبين المناعي ج و أ وتركيزاً عالياً للقلوبين المناعي "م"

ما هو التشخيص المحتمل؟

أ) متلازمة القلوبين المناعي "م" العالي.

ب) قصور القلوبين المناعي "أ".

ج) متلازمة الخلايا الليمفاوية العادية.

د) انعدام القلوبينات المناعية الوراثي.

الفصل السادس

الاستجابة المناعية الدفاعية

• أنواع الاستجابات المناعية ضد الميكروبات • الفيروسات "حمات"
• الباكتيريا • الأوالي الحيوانية • الفطريات • الديدان المستديرة والمفلطحة • البريونز • التحصين • مناعة الأغشية المخاطية (السطحية)

المقدمـــة

استجابة الجهاز المناعي للمستضد وكيفية تنفيذ هذه الاستجابة هامة جدا لحماية الجسم، فالجهاز المناعي مصمم لمهاجمة الميكروبات الممرضة التي تجد طريقها داخل الجسم. في بعض الأحيان تتجنب وتتخطى هذه الميكروبات الجهاز المناعي. ويمكن تصعيد الحماية المناعية باستخدام التحصين كضربة مسبقة ضد الميكروبات الممرضة الغازية. بعض الحالات تتطلب عدم تفاعل الجهاز المناعي ضد المستضد، فالغشاء المخاطي في تعرض مستمر لكثير من الجزيئات غير البشرية مثل الميكروبات في الغذاء أو السوائل التي نتناولها وفي البيئة المحيطة، ولأن معظم المستضدات التي يتعرض لها الغشاء المخاطي غير خطرة، فالجهاز المناعي الذي يحمي هذه الأغشية يمكنه تحوير ومنع حدوث الاستجابات المناعية لهذه المستضدات الحميدة.

أنواع الميكروبات

من وجهة نظر الإنسان، يتكون عالم الميكروبات من أربعة أنواع:

١ - الميكروبات التي لا تعيش في الإنسان.

٢ - الميكروبات التي تعيش في الإنسان ويستفيد منها أو تستفيد منه دون إحداث ضرر.

٣- الميكروبات التي تتواجد في جسم الإنسان دون إحداث ضرر.

٤ - الميكروبات التي لها قابلية إحداث ضرر وهذا النوع يسمى بالميكروبات المرضة.

تتفاوت قابلية الميكروب لإحداث مرض، فبعضها يغزو جسم الإنسان كجزء من دورة حياتها. وبعضها ميكروبات انتهازية تتواجد في جسم الإنسان وتهدده في حالة ضعف الجهاز المناعي. بعضها يفرز مواد تهدد حياة الإنسان مثل الذوفان الذي يفرزه ميكروب الكوليرا. في هذه الحالة المناعة الخلطية هامة جدا للحماية.

تتفاوت الميكروبات الممرضة التي يتعرض لها الجهاز المناعي في أحجامها من الفيروسات المجهرية والبكتيريا والطفيليات إلى الديدان التي ربما يبلغ طولها عدة أمتار. وربما تضم هذه البريونز- وهي جزيئات ممرضة تحتوي على بروتين وتفتقد الحمض النووي، فهذه يمكنها غزو الخلايا والتكاثر.

الاستجابات المناعية الفعالة ضد الميكروبات الممرضة

تختلف الميكروبات الممرضة أو الذيفانات التي تفرزها في طرق دخولها للجسم (مثلا أغذية أو مياه ملوثة، جروح أو لدغات حشرات، وكذلك تختلف في المنطقة التي تتوالد فيها داخل الجسم. وفي طرق تكاثرها ونموها وحركتها داخل الجسم.

أنواع الاستجابات للميكروبات الممرضة

تحدد الأسباب آنفة الذكر نوعية الاستجابة المناعية التي يمكنها تحطيم الميكروب بفعالية، فلا تتساوى كل الاستجابات المناعية في فعاليتها ضد الميكروبات الممرضة،

فتنوع الاستجابة التي تتمكن من حماية الجسم يحددها نوع الميكروب الممرض. (الجدولان رقما ١ , ٦ و ٢ , ٦).

الجدول رقم (١ , ٦). عداوى ميكروبية مختارة، خصائصها والاستجابة الطبيعية المصاحبة لها.

النوع	العدوى	أمثلة من الميكروب	الاستجابة الفعالة في إزالة العدوى				
			البلعمة	خلايا بيضاء متعادلة محايدة	المتممة	خلايا طبيعية قاتلة	وسائل أخرى
فيروسات	خلوية في السايتوبلازم	الأنفلونزا					
		النكاف					
		الحصبة					
بكتيريا	خلوية	اللسبيرية المستوحدة					
		الفيلقية المستروحة					
		المتفطرة السلبة					
		الريكتسيا					
	غير خلوية	مكورات عنقودية					
		مكورات عقدية					
		تيسريات					
		سلمونيلة تبعية					
أوالي	خلوية	المنصورة الوبالية					
		الليشمانيا					
	غير خلوية	الأميبيا					
		القياردديا					

تابع الجدول رقم (١ , ٦).

النوع	العدوى	أمثلة من الميكروب	الاستجابة الفعالة في إزالة العدوى				
فطريات	غير خلوية	المبيضات البيض					
		الأنسجة المغمدة					
		المستخفية المدملج					

☐ فعال

☐ فعالية قليلة لوجود محافظ على البكتيريا.

☐ أخرى. تشمل الموانع الميكانيكية مثل والموانع الكيميائية مثل الحوامض الدهنية والموانع البيولوجية مثل النبيت البكتيري الطبيعي.

الجدول رقم (٢ , ٦). عداوي ميكروبية مختارة خصائصها والاستجابة المكتسبة المصاحبة لها.

أمثلة من الميكروبات	نوع العدوى	الاستجابة المناعية الفعالة في إزالة العدوى						
		استجابة خلطية						
		ق م م ق م ج ق م أ			ق م ي	استجابات خلوية		أجسام مضادة دفاعية ممتدة
		تنشيط المتممة	تحفيز البلعمة	تسمم متواسط بالأجسام المضادة		تسمم خلوي	تحسس مناعي	
- فيروسات								
انفلونزا	خلوي							
نكاف خصبة	سايتو بلازمي							
- بكتيريا	خلوي							
لسبيرية فيلقية								
متعطرة سلية	سايتو بلازمي							

تابع الجدول رقم (٦,٢).

أمثلة من الميكروبات	نوع العدوى	الاستجابة المناعية الفعالة في إزالة العدوى						
		استجابة خلطية						
		ق م م	ق م ج	ق م أ	ق م ي	استجابات خلوية		أجسام مضادة دفاعية ممتدة
		تنشيط المتممة	تحفيز البلعمة	تسمم متواسط بالأجسام المضادة		تسمم خلوي	تحسس مناعي	
ريكتسيا								
- بكتيريا								
مكورات عقدية	غير خلوي							
مكورات عنقودية								
نيسرية سلمونيلة								
- فيروسات								
ملاريا، ليشمانيا	خلوي							
أمبيا، قارديا	غير خلوي							
فطريات								
المبيضات البيض، النوشجة	غير خلوي							
المستخفية								
ديدان مفلطحة								
تبنيا بلهارسيا								
ديدان مستديرة								

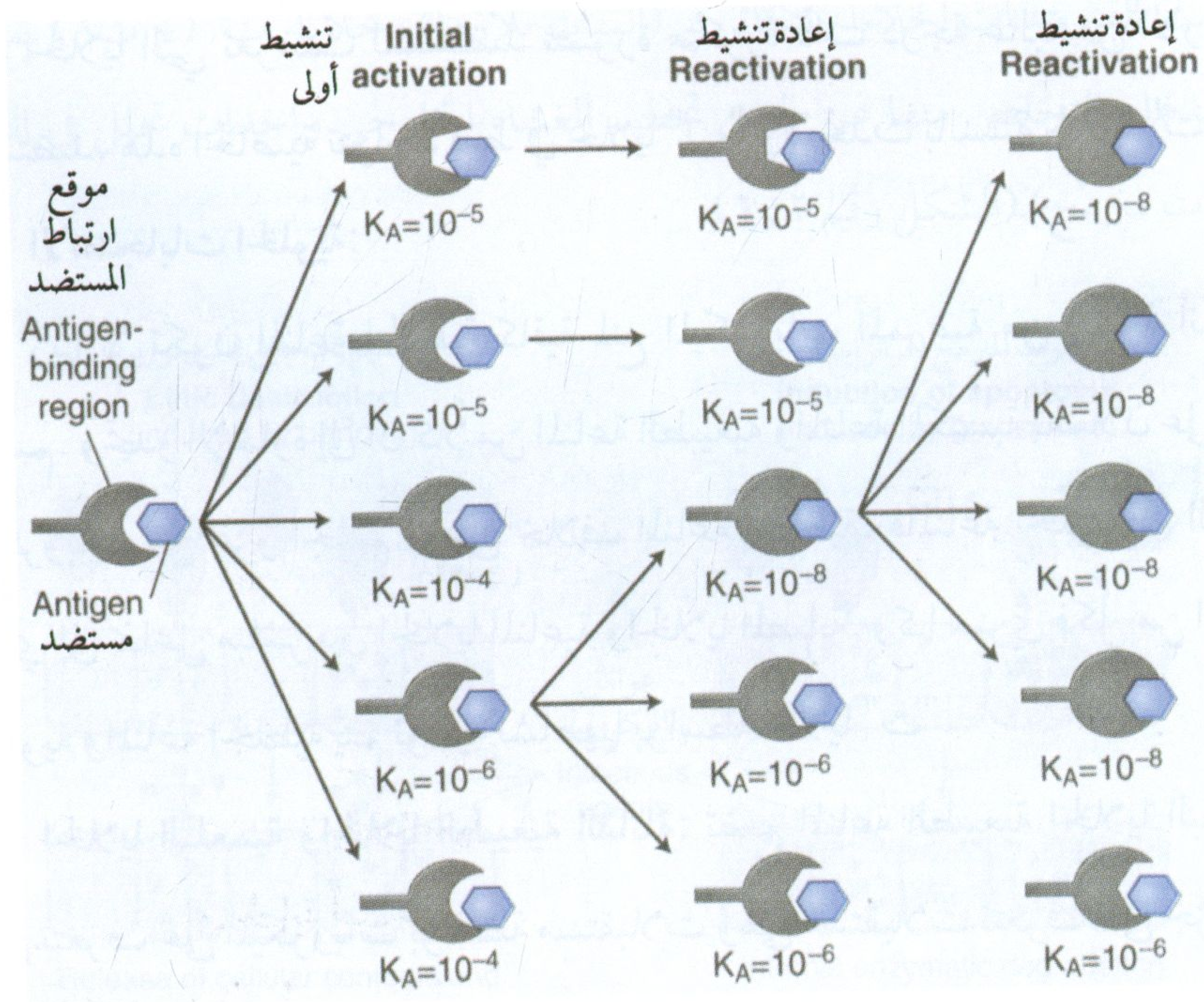
الاستجابات الخلطية

تشكل الجزيئات الفعالة الذائبة مثل المتممة والأجسام المضادة الذراع الرئيسي للإستجابات المناعية الخلطية التي تمنع معظم الالتهابات الميكروبية، فطرق ارتباط المنان واللكتين والطريقة البديلة لتنشيط المتممة كلاهما جزء هام في جهاز المناعة الفطري، فبعض مركبات المتممة تعمل كمحفز للبلعمة، وبعضها تؤدي لإفراز محتويات الخلايا البدينة. أما تنشيط آخر عاملين (م٨ و م٩) فينتج مركب تحطيم الأغشية الذي يؤدي لتحطيم الميكروبات المرضة الغازية ويمنع تكاثرها داخل الجسم. أما في جهاز المناعة المكتسبة فالأجسام المضادة المحددة ضد الميكروبات تعمل كقذائف موجهة ضد الميكروبات المرضة فتمنع قدرتها على الالتصاق بالخلايا وتجعلها عرضة للتحطيم بواسطة المتممة أو الخلايا البلعمية، فبعد أن يتم إنتاج الأجسام المضادة و إفرازها فإنها تعمل كدرع واقٍ لحماية أنسجة الجسم والسوائل من الإصابة بنفس الميكروب المرض للمره الثانية.(انظر الفصل الرابع).

تكون الإستجابات المناعية الخلطية أكثر فعالية في حالة وجود الميكروب المرض في سوائل الجسم أو خارج خلايا الجسم أو في حالة وجود مركبات الميكروب على سطح خلايا الجسم، فهذه المركبات الميكروبية تكون عرضة لارتباط الأجسام المضادة بها وهذه الخطوة تؤدي لموت الخلايا المصابة عن طريق ما يعرف بالتحطيم الخلوي المتواسط بالأجسام المضادة (انظر الفصل الثاني و الخامس).

بعض الميكروبات المرضة تتجنب الاستجابات المناعية الخلطية بعدم اظهار أجزاء منها على سطح الخلايا. وبهذه الطريقة تحد من فعالية الأجسام المضادة والمتممة إلا في حالة خروج مركبات الميكروب من داخل الخلية لإصابة خلية أخرى.

نضوج قابلية التصاق الأجسام المضادة بالمستضد تعني أن تكرار الإصابة بنفس الميكروب المرض يؤدي إلى إنتاج أجسام مضادة أكثر قابلية وقوة في الالتصاق بمستضدات الميكروب. (الشكل رقم ١ و ٦).



الشكل رقم(١ ,٦). اكتمال نضوج قابلية التفاعل. تقوم خلايا «ب» (خلايا الذاكرة) بعدة دورات تنبيه حيث تقوم الجينات المتحكمة في موقع ارتباط المستضد في الأجسام المضادة بتحور سوماتي بالإضافة إلى تغيير نوعية القلوبين المناعي. يؤدي ذلك التحور إلى زيادة قابلية التفاعل مع المستضد. الخلايا التي تحمل أجساماً مضادة عالية التفاعل تنقسم وتتكاثر بسرعة أكبر حيث تصبح الخلايا السائدة في التفاعل ضد المستضد.

تمر خلايا "ب" الذاكرة بعدة مراحل تنشيط داخل العقد الليمفاوية والطحال ويحدث تغيير في مستقبل المستضد نتيجة تحوير في السومات وبذلك يتم إنتاج قلوبين مناعي سطحي على هذه الخلايا يكون له قوة التصاق عالية بالمستضد وفي بعض الأحيان أقل قوة من السابق. قوة اتحاد مستقبل المستضد مع المستضد تؤثر على تفاعل خلايا "ب"، فالخلايا التي ترتبط بقوة مع المستضد تتغير بسرعة أكبر وتكون النوعية الغالبة بعد عدة دورات تعرض للمستضد. ونتيجة لذلك، تكون الأجسام المضادة التي تنتجها

هذه الخلايا التي تعرضت للمستضد بصورة متكررة ذات درجة عالية من الارتباط بالمستضد. هذه الخاصية تتواجد فقط في خلايا "ب" ولا تحدث بالنسبة لخلايا "ت".

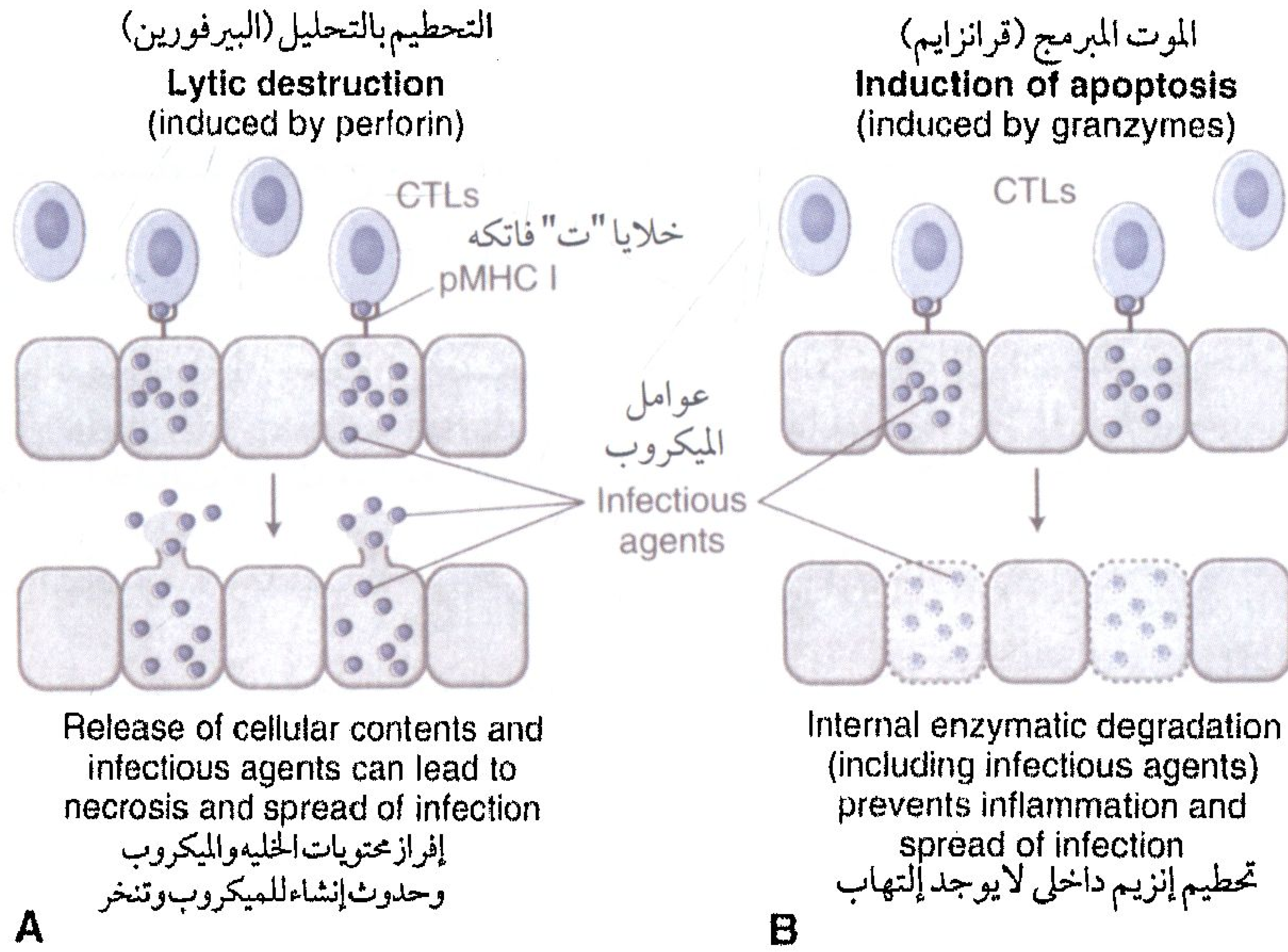
الاستجابات الخلوية:

ربما لا تكون المناعة الخلطية كافية لمنع الميكروبات المرضة من إصابة أنسجة الجسم. وتجدر الإشارة إلى أن كلاً من المناعة الطبيعية والمناعة المكتسبة تعملان على منع الميكروبات من غزو الجسم. وعلى خلاف المناعة الخلطية، فالمناعة الخلوية في النهاية تؤدي إلى تفاعل مباشر بين الخلايا المناعية والخلايا المصابة. وكما سنرى فكل من المناعة الخلوية والمناعة الخلطية يتم توجيه نشاطهما بواسطة خلايا "ت".

الخلايا البلعمية والخلايا الطبيعية القاتلة: تضم المناعة الطبيعية الخلايا البلعمية التي تتعرف على الميكروبات بواسطة مستقبلات وهي مستقبلات تتعرف على جزيئات ذات طابع متكرر على سطح الميكروبات، الخلايا البلعمية والخلايا الطبيعية القاتلة تتلقى إشارات بواسطة بروتينات تفرزها الخلايا والأنسجة المصابة أيضا تتعرف الخلايا الطبيعية القاتلة على نقص جزيئات مركب التوافق النسيجي (م.ت.نI) وهي حالة تحدث نتيجة الإصابة ببعض الميكروبات. كل هذه الإشارات تنشط الخلايا الطبيعية القاتلة والخلايا البلعمية للبدء في تحطيم الميكروب والخلايا المصابة قبل حدوث الاستجابة المناعية المكتسبة.

خلايا "ت" الفاتكة: ترتبط خلايا "ت" الفاتكة (ع.ت٨) وتحطم الخلايا المصابة حيث يوجد الميكروب في (السايتوبلازما). فهذه الميكروبات يتم تفتيتها بواسطة البروتيوسومات ثم تنتقل عبر الخلية بواسطة بروتين ناقل ويتم تحميلها على مركب التوافق النسيجي م.ت.نI لكي يتم عرضها على سطح الخلية المصابة.

تصيب الفيروسات الخلايا وتتكاثر في (السايتوبلازما) وخلايا "ت" (ع.ت٨) يمكنها رصدها والتخلص منها عن طريق تحطيم الغشاء الخارجي وإحداث تحلل في النواة. (موت مبرمج) (الشكل رقم ٢ ,٦).

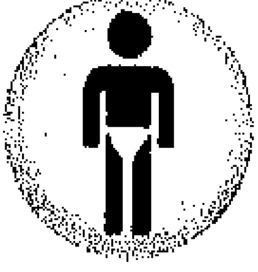


الشكل رقم(٢ ,٦) تحطم الخلايا المصابة بالتحلل والموت المبرمج. (أ) تحلل الخلايا نتيجة مادة البيرفورين التي تفرزها خلايا «ت» التي تفرزها خلايا «ت» والخلايا الطبيعية القاتلة تؤدي لحدوث ثقوب على الخلية فيختل الضغط مما ينتج عنه انفجار الخلية. يؤدي إفراز محتويات الخلية لحدوث التهاب وأيضاً إلى انتشار المرض ف حالة احتواه على جزيئات معدية (ب) موت الخلايا المبرمج نتيجة مادة القرانزايم التي تفرزها خلايا «ت» تؤدي إلى تحلل الخلية ونواة الخلية والحمض النووي للميكروب وتمتص هذه البقايا بواسطة الخلايا المحيطة. نتيجة لذلك لا يحدث التهاب أو انتشار للعدوى الميكروبية.

تفرز هذه الخلايا الفاتكة مادة تسمى البيرفورين (المادة الثاقبة) وهذه تحدث ثقوباً على سطح الخلية المصابة وبذلك يتم تحللها وتسمح الثقوب بدخول مادة أخرى تسمى قرانزايم والتي بدورها تؤدي إلى تحلل النواة. ومع أن معظم البكتيريا والأوالي تتواجد في جيوب بلعمية داخل الخلية المصابة إلا أن بعض البكتيريا مثل الركتسيا يمكنها الخروج من هذه الحويصلات والتمركز في (سايتوبلازما) الخلية. في بعض الحالات تتمكن أجزاء من المستضد الخروج من الحويصلة ودخول السايتوبلازما حيث ترتبط بمركب التوافق النسيجي (م.ت.نI). يؤدي تحطيم الخلية المصابة إلى انفجار جدار الخلية وخروج محتوياتها المتواجدة في السايتوبلازما. تجدر الإشارة إلى أن خاصية خلايا "ت" الفاتكة في إحداث موت مبرمج للخلية المصابة يؤدي إلى تحلل نواة الخلية بالإضافة إلى جينات الميكروب وبذلك لا يتمكن الميكروب من الانتشار وإصابة الخلايا المجاورة. في نفس الوقت فإن موت الخلايا المبرمج لا يؤدي إلى حدوث التهاب. وبالمقارنة مع تفاعلات الحساسية المتأخرة، فإن تحطيم الخلايا عن طريق خلايا "ت" الفاتكة لا يؤثر على الخلايا السليمة وذلك لما لها من خاصية تمييز عالية.

تفاعلات الحساسية المتأخرة: يسمى التفاعل الأولي الخلوي لخلايا "ت" (ع.ت٤) أو خلايا "ت١" الحساسية المتأخرة (انظر الفصل الخامس و الثامن لوصف مفصل عن الحساسية المتأخرة). تتعرف خلايا "ت١" المساعدة على ببتايد المستضد المرتبط بمركب التوافق النسيجي II (م.ت.نII) في مواقع الالتهاب الميكروبي. ومن ثم يتم تنشيطها فتفرز محفزات خلايا والتي بدورها تجذب وتنشط الخلايا البلعمية الكبيرة في موقع الالتهاب. تفرز الخلايا البلعمية الكبيرة إنزيمات وتحرر جزيئات الأوكسجين وتفرز جزيئات سامة للميكروبات. في نفس الوقت فإنها تبتلع وتحطم الميكروبات. الخلايا البلعمية الكبيرة النشطة لا تفرق بين الخلايا والأنسجة المصابة والسليمة وذلك يؤدي إلى حدوث تلف في الأنسجة المحيطة نتيجة هذه النيران الصديقة. ونتيجة لذلك فإن

الالتهاب الذي يحدث من جراء تفاعل الحساسية المتأخرة يؤدي إلى حدوث تلف مستديم في الأنسجة أو الأعضاء المتأثرة.



(ملاحظة جانبية ١ , ٦)

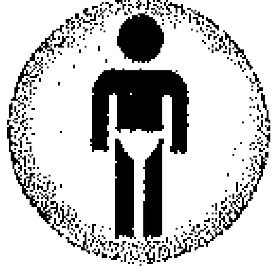
خلايا ت (ع.ت٤) والببتيدات السايتوبلازمية (الهيولية):

يمكن تنشيط خلايا ت(ع.ت٤) عن طريق جزيئات بروتينية في السايتوبلازم مثل مستضدات الفيروسات، فالخلايا البلعمية تبتلع حطام الخلايا التي أصابتها الفيروسات. وبهذه الطريقة فإن ببتيدات الفيروسات يمكن ارتباطها بمركب التوافق النسيجي II (م.ت.نII). وعلى الرغم من أن خلايا ت٤ المنشطة ربما لا تلعب دورا رئيسيا في التخلص من الفيروس ولكنها هامة في مساعدة تكاثر خلايا "ت"٨ وتنشيط خلايا "ب" لإنتاج أجسام مضادة للفيروس.

الإنسان معرض لعدد كبير جدا من الميكروبات المرضة. وهذه الميكروبات تجد طريقها داخل الجسم وتتغذى وتتكاثر بطرق مختلفة. ولكل من هذه الميكروبات نقاط ضعف خلال هذه الفترة، فالجهاز المناعي يهاجم هذه الميكروبات في مواقع ضعفها فيمنع تكاثرها ويحد من انتشارها داخل الجسم بهدف التخلص منها تماما.

الفيروسات (الحمات)

تتكاثرالفيروسات بالضرورة داخل الخلايا بغض النظر عن الفصيلة التي تصيبها من إنسان أو حيوان. ولأن جينات الفيروس صغيرة فلا يمكنها احتواء كل الجزيئات المتطلبة لتكاثرها فلذلك تغزو خلايا الأحياء الأخرى وتستخدم آليات الخلية المصابة. ونتيجة لذلك فإنها تحطم الخلية المصابة وتنتقل لتصيب خلايا أخرى مجاورة. الفيروسات مقيدة لإصابة نوع محدد من الخلايا ولكنها يمكن أن تنتقل عبر أنسجة الجسم لتحديد هدفها.



(حالة مرضية ١ , ٦)

روبرت.ج. طفل يبلغ من العمر ثلاث سنوات وقد أصيب بنوبات برد ست مرات منذ التحاقه بالروضة في خلال عشرة أشهر. وقد كانت الأعراض في صورة رشح من الأنف واحتقان وعطش وارتفاع في درجة الحرارة والتي بلغت في بعض الأحيان ١٠٠° فهرنهايت. كانت أنسجة اللوزتين والعقد الليمفاوية في العنق طبيعية. كانت نوبة المرض تختفي في خلال أسبوع. وقد استرعى انتباه والدته تكرار الإصابة بنوبات البرد. يصاب الأطفال في المتوسط بحوالي ست إلى عشر نوبات برد في السنة والكبار مابين اثنتين إلى أربعة نوبات برد. ويسبب البرد أو الزكام أكثر من مائتي فيروس مختلف وهذه الفيروسات تشمل في الأساس الفيروس الأنفي، الإنفلونزا، الفيروس المخلوي التنفسي (RSV) وفيروس الحمى الغدانية(Adenoviras)، وخلافه. تضم الأعراض في الغالب سيلان الأنف، الاحتقان، العطش، التهاب الحلق والسعال. ربما أيضا تضم الأعراض آلام في العضلات وصداع وفقدان الشهية.

وتنشط الالتهابات الفيروسية المناعة الطبيعية والمكتسبة. فالخلايا المصابة تفرز مادة إنترفيرون "ألفا" و إنترفيرون "بيتا" وهذه تزيد من مقاومة الخلايا للالتهاب وأيضا تقي الخلايا السليمة المجاورة من الإصابة بالفيروس. (انظر الفصل الرابع).

بالإضافة إلى ذلك فالإنترفيرون "ألفا" و "بيتا" يؤدي إلى زيادة ظهور جزيئات مركب التوافق النسيجي I (م.ت.نI) على سطح الخلية المصابة مما يسهل تعرف خلايا ت٨ عليها. الخلايا الطبيعية القاتلة تتعرف على الخلايا المصابة وتحطمها عن طريق إرشادات مثل بروتينات الصدمة الحرارية التي ترسلها الخلايا المصابة نتيجة الإجهاد ونقصان ظهور جزيئات مركب التوافق النسيجيII. الخلايا البلعمية تتعرف على الفيروسات بواسطة مستقبلاتها وتبدأ في إفراز مستحثات الخلايا والتي تؤدي بدورها لإفراز ما يعرف ببروتينات المرحلة الحادة من الكبد. هذه البروتينات تؤدي

إلى تفكيك الروابط بين الخلايا التي تحيط بالأوعية الدموية مما يجعلها تسمح بمرور الجزيئات والخلايا الدفاعية المختلفة إلى المنطقة المصابة. هذه المستحثات تؤدي أيضا إلى ارتفاع درجة الحرارة. وارتفاع درجة حرارة الجسم ولو بدرجة بسيطة يؤدي لإبطاء تكاثر الفيروس. بالإضافة إلى ذلك فبروتينات المرحلة الحادة مثل البروتين المتفاعل سي يكسو السطح الخارجي للميكروبات مما يحفز عملية البلعمة.

بعد التفاعل الأولى لعوامل المناعة الطبيعية يتم تنشيط المناعة الخلطية والخلوية. (الجدول رقم١ ,٦) ونسبة لأن الفيروسات تتكاثر داخل سايتوبلازم الخلايا المصابة، فيتم تحطيم وتحليل الفيروس عن طريق البروتيوسومز والتي تقوم بدورها بتحميلها على جزيئات مركب التوافق النسيجي I(م.ت.ن١) وهي نفس الطريقة التي تحلل بها البروتينات المتواجدة داخل سايتوبلازم الخلية. ونتيجة لذلك فإن الخلايا المصابة بفيروس تقوم بإظهاره على سطحها مرتبطا مع جزيئات مركب التوافق النسيجي I (م.ت.ن١) وبذلك تتمكن خلايا "ت"٨ الفاتكة من التعرف على الخلايا المصابة. تلك الخلايا الليمفاوية الفاتكة بالإضافة إلى الخلايا الطبيعية القاتلة تبطل تكاثر الفيروس بتحطيم الخلايا المصابة. عند الالتصاق بالخلايا المصابة تفرز الخلايا الليمفاوية الفاتكة والخلايا الطبيعية القاتلة مادة تسمى بيرفورين (المادة الثاقبة) وهذه تحدث ثقوباً على سطح الخلايا المصابة مما يؤدي إلى فقدان توازن الضغط داخل وخارج الخلية فتتحطم. يؤدي تحطم الخلايا بهذه الطريقة إلى الالتهابات.

تفرز خلايا "ت" الفاتكة أيضا مادة تسمى "قرانزايم" التي تؤدي إلى تحطيم الخلايا عن طريق الموت المبرمج والذي له مزايا أخرى. عندما يحفز القرانزايم إنزيم "كاسبينز" تبدأ الخلية المصابة في تحطيم الحمض النووي في الخلية نفسها وفي الفيروس عن طريق إنزيمات مما يمنع انتشار الفيروس خارج الخلية. ونتيجة لذلك لايحدث نخر ولكن يحدث موت مبرمج مما يتيح بلعمة بقايا الخلية بالخلايا المحيطة دون جذب خلايا بلعمية مما يمنع حدوث الالتهاب.

أثناء فترة العدوى الأولية (الإصابة بالميكروب لأول مرة) و إبان عمل المناعة

الخلوية للتخلص من الفيروس تحدث خلايا "ب" استجابة مناعية خلطية ضد مستضدات الفيروس. وهذه الأجسام المضادة لا يمكنها التخلص من الفيروس حيث إنه متواجد داخل الخلايا ولكنها تمنع بفعالية الإصابة بنفس الفيروس للمرة الثانية. فالأجسام المضادة من نوعية ج و أ (أ.م.ج و أ.م.أ) وبدرجة أقل الأجسام المضادة م (أ.م.م) تقوم بتحييد الفيروس وذلك بمنعه من الالتصاق على الخلايا وبالتالي تمنع انتشار الفيروس. بالإضافة إلى ذلك فارتباط الأجسام المضادة بجزيئات الفيروس يحفز عملية البلعمة. وعندما تفشل الأجسام المضادة في منع العدوى للمرة الثانية تماما فإن عدد الخلايا الجديدة المصابة يكون أقل بالمقارنة مع العدوى الأولى وبالتالي يمكن التخلص من الفيروس دون حدوث أعراض مرضية سريرية. وأيضا تكون هناك ضرورة لاستجابة مناعية خلوية للتخلص من الفيروس والتي تكون بدرجة غير كافية لإحداث أعراض مرضية سريرية.

البكتيريا

تسمى بعض أنواع البكتيريا الممرضة بكتيريا غير خلوية وهي تعيش في سوائل الجسم وبين خلايا الجسم، بينما البعض الآخر يدخل ويتكاثر داخل الخلايا ويسمى بكتيريا خلوية. هذا التباين يملي نوعية الاستجابة المناعية التي تلائم كل نوع.

موجز المناعة الطبيعية:

البكتيريا غير الخلوية:

البكتيريا غير الخلوية (تتواجد خارج الخلايا) مثل المكورات العنقودية والمكورات العقدية معرضة لعناصر المناعة الخلطية مثل الأجسام المضادة والمتممة (انظر الجدول رقم ١ ,٦)، وأيضا معرضة للتحطيم والإزالة من الجسم بواسطة عناصر المناعة الطبيعية مثل البلعمة عبر التعرف عليها بواسطة المستقبلات على الخلايا البلعمية وعبر تنشيط بروتينات المتممة عن طريق اللكتين أو الطريقة البديلة.

تنشيط المتممة يؤدي إلى تصعيد عملية تحطيم البكتيريا عن طريق الخلايا البلعمية

التي ترتبط بمستقبلات المتممة على سطحها أو عن طريق تنشيط بروتينات المتممة (م٨ و م٩) التي تدعى مركب مهاجمة الأغشية "ماك" والتي تتفاعل على سطح البكتيريا. الاستجابات المناعية المكتسبة اللاحقة تؤدي إلى إنتاج أجسام مضادة ضد البكتيريا من نوعية القلوبينات المناعية "ج" و "أ" و "م" مما يؤدي إلى تحفيز عملية البلعمة بزيادة ارتباط الخلايا البلعمية بالبكتيريا عبر مستقبلات الأجسام المضادة على سطحها. فبذلك يشكل الجسم المضاد حلقة وصل بين الخلايا البلعمية والبكتيريا. هذا أيضاً يؤدي إلى تحلل البكتيريا عن طريق تنشيط المتممة بالطريقة التقليدية.

البكتيريا الخلوية:

تضم هذه المجموعة ميكروب السل الرئوي (المنفطرة السلية) والجذام (المنفطرة الجذامية) وميكروب الفيلقية المستروحة وهذه الميكروبات ربما يتأثر بقاؤها في حالة تعرضها للأجسام المضادة أو المتممة وهي في طريقها إلى داخل الخلايا. ولكن عند دخولها للخلايا تصبح في حماية من الاستجابات المناعية الخلطية. في معظم الحالات تتواجد هذه الميكروبات داخل حويصلات تسمى الجيوب البلعمية. وتتجنب هذه الميكروبات تحطيمها داخل الخلايا بعدة طرق:

١-الهروب من الجيوب البلعمية إلى سايتوبلازم الخلية.

٢-منع التحام الجيب أو الجسيم البلعمي مع الحويصلات التي تحتوي على الإنزيمات المحللة (الأجسام الحالة) مثل ميكروب المتفطرة السلبية.

٣-مقاومة البيئة الحمضية داخل الخلية (مثل السالمونيلا) فبذلك تقاوم هذه الميكروبات كل المحاولات التي قد تؤدي إلى تحطيمها. وفي بعض الحالات تحطم الخلية فتهرب للخارج لإصابة خلايا أخرى.

وبذلك فالتخلص من هذه الميكروبات الخلوية التي تعيش وتتكاثر داخل الخلايا يتطلب تنشيط الخلايا البلعمية المصابة عن طريق خلايا "ت"٤. هذا التنشيط يؤدي إلى تفعيل أيض الخلايا فتنتج مركبات محطمة للميكروب داخل الجيوب البلعمية "الفيقوسومز".

يؤدي أيضاً تنشيط الخلايا البلعمية المصابة إلى زيادة فعالية الاستجابات المناعية وذلك عبر تنشيط البلعمة وإفراز محفزات لخلايا أخرى تؤدي إلى إحداث التهاب. في نفس الوقت يتم ارتباط وتحميل جزيئات من ببتايد الميكروب داخل م.ت.نII (م.ت.نII، انظر الفصل الخامس)، وبذلك يتم عرضه على سطح الخلية البلعمية المصابة.

خلايا "ت"٤ ، التي سبق تنشيطها وتحمل مستقبلاً للمستضد، تتعرف على هذه الببتايدات وترتبط بها. المواد الجاذبة للخلايا والمواد المحفزة للخلايا مثل المادة الجاذبة للخلايا البلعمية الكبيرة وعامل النخر السرطاني(TNF) تجذب الخلايا البلعمية الكبيرة وتمهد لحركتها نحو الأنسجة المصابة. أيضا ترتبط باقة التمييز ٤ (ب.ت.٤) (ب.ت.١٥٤) على سطح خلايا "ت" مع مقابل (ب.ت.٤) على سطح الخلية البلعمية وتفرز خلايا "ت" مادة الإنترفيرون قاما التي ترتبط بمستقبلات على سطح الخلية البلعمية. ارتباط (ب.ت.٤) والإنترفيرون يؤديان إلى إرسال إشارة قوية لتنشيط الخلايا البلعمية وحدوث تفاعل حساسية متأخرة. ويجب ملاحظة أن تفاعل الحساسية المتأخر فعال ضد الخلايا المصابة بميكروبات خلوية فقط ولا سيما إذا ما تم تمثيل جزيئات م.ت.ن IIعلى سطحها.

يمكن أيضا تفعيل خلايا "ت" الفاتكة ضد الميكروبات الخلوية. على سبيل المثال كما ذكر سابقا فبعض الميكروبات مثل الركتسيا تهرب من الجيب البلعمي وتتكاثر في سايتوبلازم الخلية. في داخل السايتوبلازم يتم تحلل بعض بروتينات الميكروب عن طريق البروتيوسومز ، بعض بقايا الميكروب التي تم تحطيمها بواسطة الإنزيمات داخل الأجسام الحالة ، أيضا تتواجد في السايتوبلازم. وجود هذه البروتينات الميكروبية داخل السايتوبلازم يسمح بارتباطها وتحميلها على م.ت.نI ومن ثم تظهر على سطح الخلية المصابة مما يتيح لخلايا "ت" الفاتكة التعرف عليها ومهاجمتها.

الأوالي

الاستجابات المناعية ضد الأوالي (وحيدة الخلية، لا تتغذى بالتمثيل الضوئي)

تشبه الاستجابات ضد البكتيريا. الأنواع التي تعيش حرة داخل الجسم تكون معرضة للمتممة والأجسام المضادة. بعض هذه الميكروبات الممرضة (طفيل الملاريا ومرض النوم واللشمانيا) تقضي جزءاً من دورة حياتها داخل الأنسجة و الخلايا وتحدث بعض مراحل التكاثر داخلها. في هذه الحالة تشبه البكتيريا الخلوية.

وعند انتقالها من خلية إلى أخرى تصبح عرضة للمتممة والأجسام المضادة. وفي واقع الأمر فتحفيز عملية البلعمة بالتصاق عامل المتممة الثالث (م٣ب) والأجسام المضادة يمثل نقطة الهجوم الرئيسية خلال فترة تواجدها خارج الخلايا..ولكن عند دخولها الخلايا تصبح المناعة الخلوية ضرورية لتحطيم الخلايا المصابة. ومثل الاستجابات المناعية ضد البكتيريا الخلوية، فهناك ضرورة لاستجابات مناعية متواسطة بخلايا "ت"٤ وتفاعلات حساسة متأخرة للتخلص من الميكروب.

الفطريات

تحدث الإصابة بالفطريات استجابة مناعية بالأجسام المضادة واستجابة حساسية متأخرة وهي التي توفر المقاومة والتخلص من الإصابة. والفطريات شبيهة بالنباتات وإن كانت تفتقد لصبغة الكلوروفيل وتضم فطريات الخميرة والـmolds. الأشخاص العاديون يمكنهم التخلص من الإصابة بالفطريات بسهولة بالرغم من وجود الفطريات بكثرة في البيئة إلا في حالة وجود قصور مناعي خلوي مما يؤدي إلى إصابات مرضية. ووجود التهابات من الفطريات بشكل مزمن مؤشر لقصور المناعة.

إن إنتاج أجسام مضادة بتركيز عالٍ ولا سيما نوعية أ.م.ج ضد الفطريات يؤدي إلى بعض المضاعفات. فوجود هذه الأجسام المضادة و الفطريات بنسبة عالية ربما يؤدي إلى حدوث أمراض متواسطة بالمعاقد المناعية (أيضا تسمى النوع الثالث من الحساسية) في بعض الأشخاص. هذه الأنواع من الاستجابات المناعية سيتم مناقشتها في الفصل الثامن.

الديدان المفلطحة والديدان المستديرة

تضم الديدان المفلطحة نوعين رئيسيين؛ المثقوبات أو (الفلوك) والشراطيات أو

(الدودة الشريطية). وبالرغم من أن الديدان الشريطية تتمركز عموما في الجهاز الهضمي ولكن نوعيات من المثقوبات تصيب عدة أنواع من أنسجة الجسم والتي تشمل الدم والكبد والرئة والأمعاء الدقيقة. الإصابة بطفيليات المثقوبات تؤدي إلى حدوث التهاب متواسط باستجابة حساسية متأخرة التي غالبا ما تكون موجهة نحو بيض الطفيليات. معظم طفيليات الفلوك تحسن من فرص بقائها باستخدام طرق تثبط الجهاز المناعي لدى الشخص المصاب بعدم تمكنه من إحداث استجابات مناعية ضد المراحل المختلفة في دورة الطفيل.

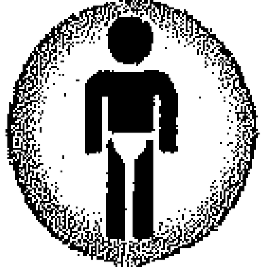
تلتصق الدودة الشريطية بجدار المعدة وتتكاثر بينما تمتص المواد الغذائية من الأغذية المهضومة التي تمر عبرها. يحدث الجهاز المناعي استجابات التهابية في المواقع التي تلتصق بها الدودة على جدار الأمعاء. يمكن حدوث استجابة مناعية من نوع الحساسية المتأخرة بالإضاقة إلى استجابات التهابية متواسطة بالأجسام المضادة التحسسية (أ.م.ي) وفي بعض الأحيان تؤدي هذه الاستجابات إلى انفصال الدودة عن جدار المعدة. وقد اتضح أن تكرار التعرض بنفس النوع من الدودة الشريطية يؤدي إلى ارتفاع تركيز الأجسام المضادة التحسسية (أ.م.ي) وبالتالي ازدياد المقاومة للإصابة بنفس العدوى مرة أخرى.

الدودة المستديرة الممرضة تشمل الأسكارس، الدودة المتعلقة وعدة أنواع تعرف مجتمعة بالفلاريا.

بينما تعيش الفلاريا في مجرى الدم، تتواجد دودة الأسكارس والدودة المتعلقة في الأمعاء ومثل الدودة الشريطية، تلتصق وتتكاثر في هذا الموقع وتمتص المواد الغذائية. ومثل الدودة الشريطية فتواجدها يؤدي إلى استجابات مناعية خلوية وأخرى متواسطة بالأجسام المضادة التحسسية مما يجعل البيئة المحيطة غير مناسبة لتواجدها. بالإضافة إلى ذلك فالمناعة الخلوية المتواسطة بذالأجسام المضادة تسهم في الحماية. خلايا الدم البيضاء، الموجبة للإيوسين، تحمل مستقبلات القلوبين المناعي ج (ق.م.ج) الملتصق على سطح الدودة المستديرة. فبالتالي ترتبط هذه الخلايا بالطفيل وتقضي عليه.

البريونز

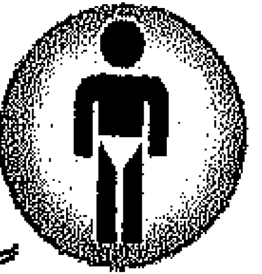
ترتبط البريونز بعدة أمراض تصيب الجهاز العصبي في الإنسان وفصائل أخرى، فعندما تصيب هذه الميكروبات الخراف تؤدي إلى مرض يدعى إسكرابي وفي الأبقار تتسبب في مرض يصيب الدماغ ويعرف بمرض جنون البقر، وفي الغزلان تؤدي إلى مرض وهني مزمن، وفي الإنسان تؤدي إلى أمراض مثل الكورو ومرض كرتزفلت-جاكوب. وحتى الآن لم يمكن التعرف على أي استجابة مناعية دفاعية ضد هذه الميكروبات الدقيقة.



(ملاحظة جانبية ٢ , ٦)

الاستجابات المناعية الخلطية للاصابة بالمكورات العقدية الرئوية.

الاستجابات المناعية للبكتيريا التي تحتوي على محافظ من السكريات المتعددة مثل المكورات العقدية الرئوية تعتمد كليا على المناعة الخلطية. الأجسام المضادة م (أ.م.م) ترتبط بالسكريات المتعددة على جدار الميكروب وتنشط المتممة بالطريقة التقليدية وبالتالي تحطم الميكروب عن طريق تحفيز البلعمة. والإصابة بالمكورات العقدية الرئوية تكون قاتلة عند الأشخاص الذين يعانون من نقص عامل المتممة الثالث (م٣) لعدم تمكنهم من التخلص من الميكروب



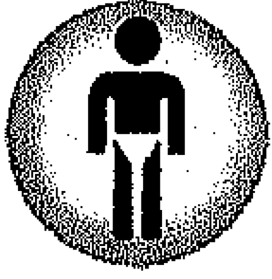
(حالة مريض ٢ , ٦)

هنري رجل يبلغ من العمر خمسين عاما ويعاني من سرطان وهو يتناول علاجاً كيميائيًّا. ظهرت عليه أعراض تتمثل في ارتفاع الحرارة وصداع وسعال جاف لمدة ٣ أيام. قبيل مرضه حضر مؤتمر مع بعض أصدقائه وبعضهم أيضا أصابهم مرض.

ما هو المرض الذي أصيب به هذا المريض؟

هذا المريض لديه الأعراض الأولية لداء الفيالقة (داء المحاربين القدامى) وربما تكون إصابته نتيجة عدوى من شخص مريض. بالإضافة إلى ذلك فلديه عاملان

يعرضانه للإصابة (السرطان والعلاج الكيميائي) وذلك لتثبيطهما للمناعة. في عام ١٩٦٧م توفي ٢٩ عضو من جمعية (ليقيون) الأمريكية في فيلادلفيا بالالتهاب الرئوي. وقد تم التعرف على الميكروب ووجد أنه بكتيريا خلوية سالبة الجرام تدعى الفيلقية المستروحة. وقد تم التعرف على تسعة عشر نوع من هذا الميكروب ولكن أهمها الفيلقية المستروحة. الأشخاص المصابين تظهر لديهم أعراض ارتفاع الحرارة وسعال جاف. وربما ينتشر المرض لأعضاء أخرى مثل الجهاز الهضمي والجهاز العصبي. تكون الإصابة غالبا في الرجال متوسطي العمر أو الأشخاص الذين لديهم قصور في المناعة. المضاد الحيوي الذي يستخدم لمعالجة هذا المرض هو الإرثرومايسين.

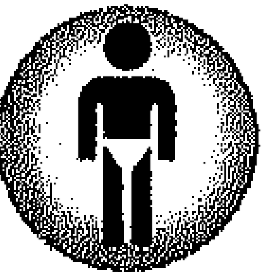


(فائدة سريرية).

الملاريا

اكتشف العلماء في عام ١٨٨٠م أن طفيل المتصورة (البلازموديوم) هو المسبب لمرض الملاريا الذي يغزو فيه الطفيل كريات الدم الحمراء ويحطمها مما يؤدي إلى فقر الدم (الأنيميا).

بعد مضي حوالي مائتي عام تم اكتشاف أن نقل مرض الملاريا يتم عن طريق عضة بعوض الأنوفيلز. في الوقت الحاضر يعتبر مرض الملاريا من الأسباب الرئيسية للوفاة في العالم، فبالرغم من وجود عقاقير للعلاج إلا إن حوالي ٢٠٧ مليون شخص مصاب يموتون كل عام من الملاريا ومعظمهم من الأطفال الصغار في آسيا وأفريقيا وجنوب ووسط أمريكا.



فائدة سريرية:

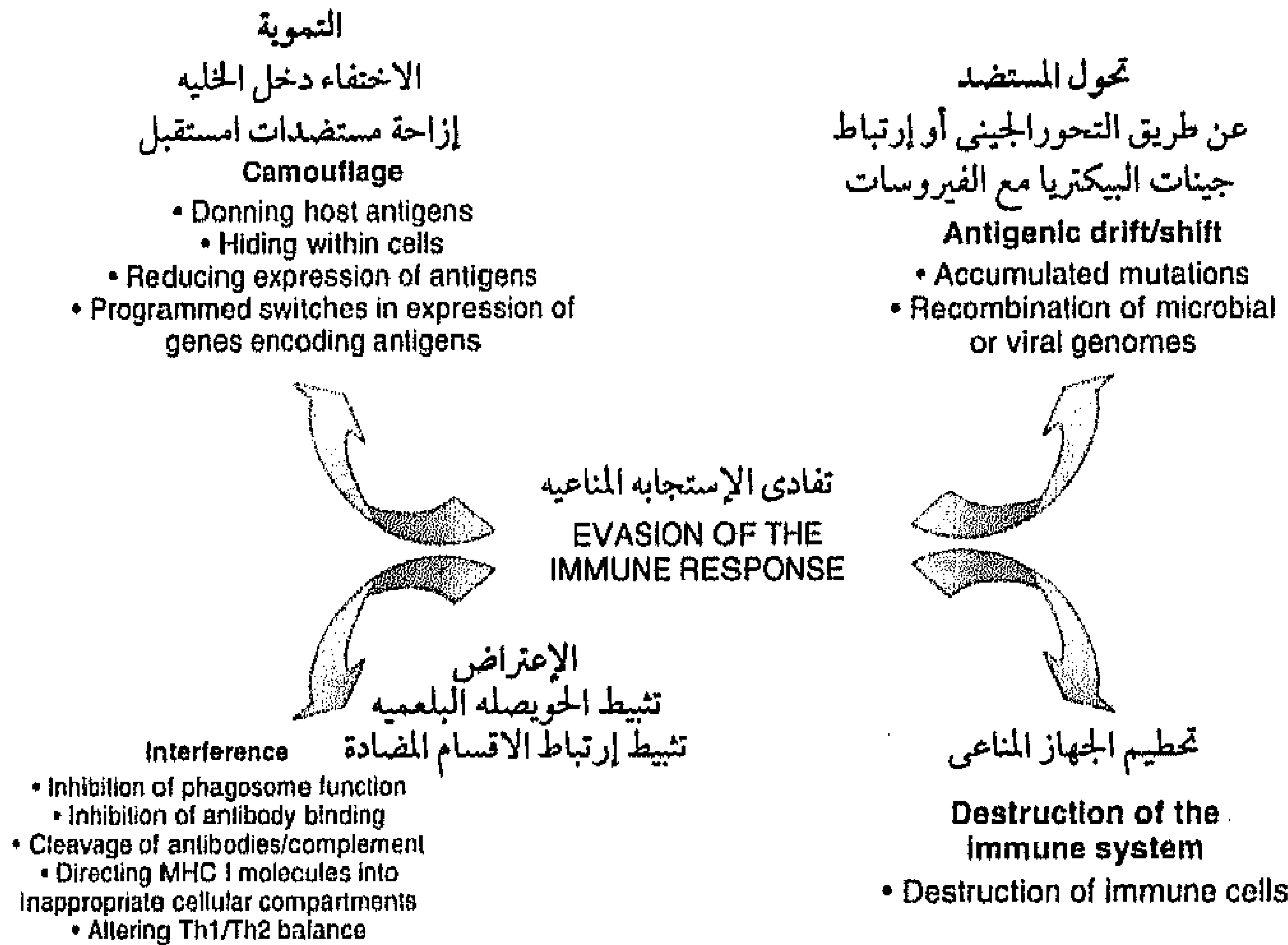
مرض فطر المبيضة

فطر المبيضة الذي يصيب تجويف الفم عبارة عن مرض فطري يصيب أغشية الفم والبلعوم ويتميز بطفح أبيض اللون. ويتم التشخيص عن طريق الكشف السريري ويتم تأكيده باختبار مجهري يستخدم فيه هايدروكسيد البوتاسيوم لتحضير العينة. توجد المبيضة الفطرية في الفم والجهاز الهضمي ومواقع أخرى في جسم

الإنسان السليم. وتصبح هذه الفطريات ممرضة عندما يتأثر أداء الجهاز المناعي بأمراض مثل داء السكري والسرطان وأمراض قصور المناعة الخلوية والالتهابات التي تثبط الجهاز المناعي مثل مرض نقص المناعة المكتسب.

تفادي وتمويه الاستجابة المناعية

الميكروبات الممرضة لا تستسلم لحتفها عند مواجهة الجهاز المناعي، ولكنها تقاوم وتطور أساليبها لتفادي الجهاز المناعي وفي بعض الأحيان تحطيم آلياته.(الشكل رقم ٣,٦) وباللغة العسكرية فهذه الاستراتيجيات تشمل التمويه وزرع الألغام والاغتيال. بعض الميكروبات تكسو سطحها الخارجي بمستضدات الإنسان المصاب وبذلك يعاملها الجهاز المناعي كجزء من مستضدات الجسم. بعضها يفرز إنزيمات تحطم القلوبينات المناعية أو جزيئات دفاعية أخرى. وبعضها الآخر مثل فيروس نقص المناعة المكتسبة يصيب قلب الجهاز المناعي وذلك بإصابة وتحطيم أهم جنرالات الميدان وهي خلايا "ت"٤.



الشكل رقم(٣,٦). تجنب الاستجابة المناعية. تتجنب الميكروبات الهجوم بواسطة الجهاز المناعي باستخدام عدة طرق بتفادي أو تثبيط الاستجابة المناعية.

التمويه

طفيل البلهارسيا يتصدر قائمة أساليب التمويه وهو يتواجد في العالم في المناطق الحارة والمناطق شبه الحارة ويصيب الإنسان المرتبط بالزراعه أو النشاطات المائية الأخرى. فبعد السباحة في المياه تخترق السيركاريا الجسم عبر الخارجي وبعد فترة تطور تنتقل إلى الأوعية الدموية في جدار المعدة وتصبح ناضجة وتستقر في هذا المكان حتى موتها.

في هذه المراحل من التطور يغطي الطفيل سطحه الخارجي بجزيئات مركب التوافق النسيجي (م.ت.ن) ومستضدات فصائل الدم فبذلك يعتبرها الجهاز المناعي جزءاً من مستضدات الذات. ونتيجة لذلك لا تحدث استجابات مناعية لهذه الأطوار من الطفيل. وفي بعض الأبحاث التي شملت الحيوانات، حيث تم نقل طفيل البلهارسيا من شخص لآخر، فقد تمكنت من تبديل جزيئات المصاب الأول وارتداء جزيئات المصاب الثاني في خلال ١٥ ساعة.

طريقة أخرى للتمويه وهي الاختفاء، تستخدمها المتصورة التي تسبب مرض الملاريا. فتتكاثر داخل خلايا الكبد وكريات الدم الحمراء. خلايا الدم الحمراء بعد نضوجها من الطور الأولى (الذي يحتوي على نواة) تفتقر للنواة ولاتوجد بها جزيئات مركب التوافق النسيجي Iأو II. ونتيجة لذلك فخلايا "ت"٨ الفاتكة لا يمكنها التعرف على الخلايا المصابة التي لا تظهر ببتيد الميكروب مرتبطا بـ (م.ت.نI) على سطحها. والخلايا الطبيعية القاتلة أيضا لا يمكنها التعرف على الخلايا المصابة وذلك لأنها تفتقد النواة فلا تنتج جزيئات الإجهاد التي تمكن الخلايا الطبيعية القاتلة من التعرف عليها. وتجدر الملاحظة إلى إمكانية مهاجمة الخلايا الطبيعية الفاتكة لكريات الدم الحمراء المصابة عن طريق انخفاض ظهور م.ت.نI ربما يمتد لكريات حمراء غير مصابة وهذا تفاعل غير مرغوب فيه.

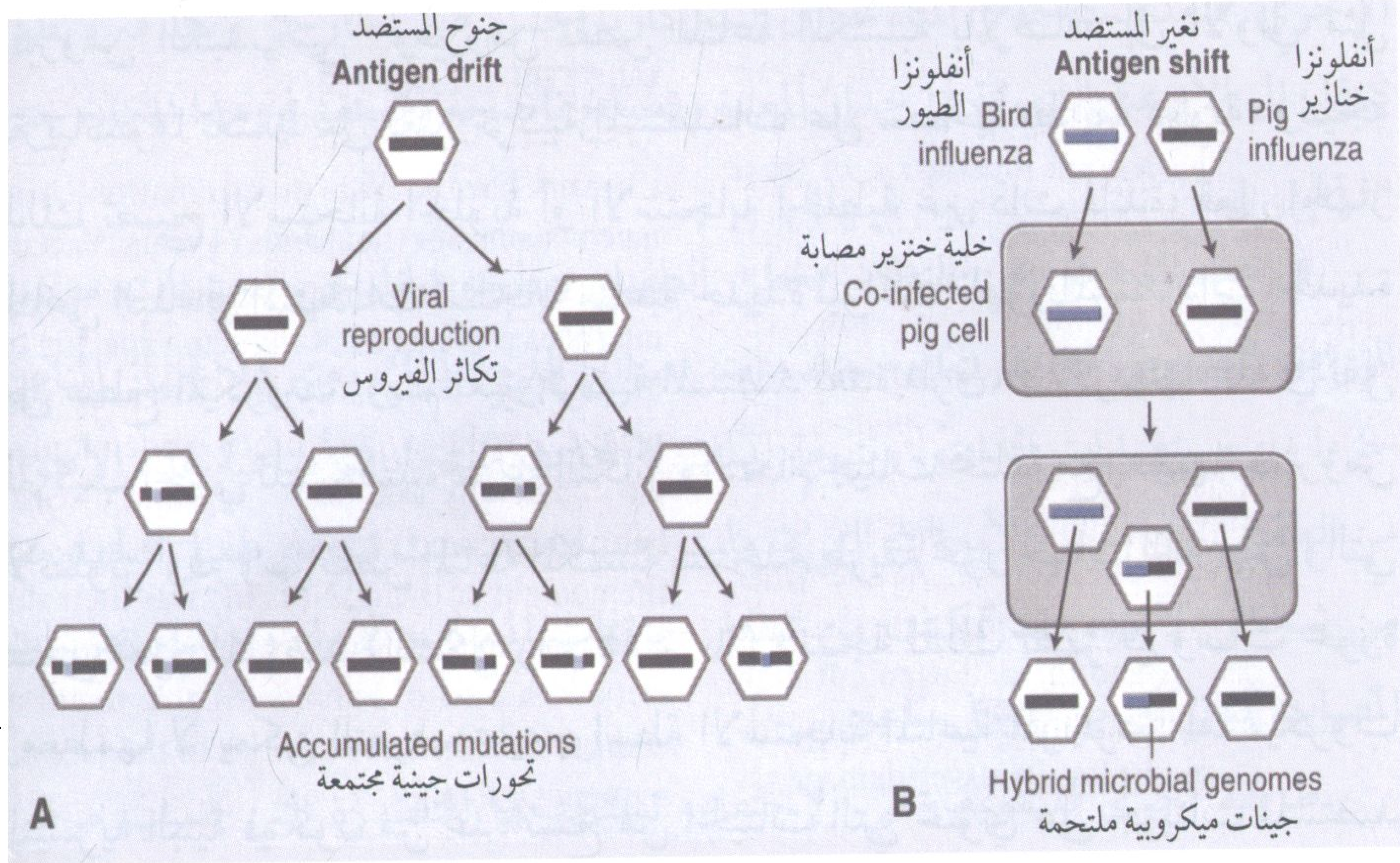
وفي النهاية فإن معظم الميكروبات يمكنها تخفيض تركيز المستضدات على سطحها فتقل نسبة الجزيئات التي تنشط الجهاز المناعي وبذلك تتفادى رادار الجهاز المناعي.

تحول المستضد

معظم الميكروبات الممرضة تتفادى الاستجابات المناعية باستباقها في طرح المستضدات على سطحها، فالبكتيريا مثل النيسرية البنية والفيروسات مثل الإنفلونزا وفيروس الكبد "سي" وفيروس نقص المناعة المكتسبة بالإضافة إلى الأوالي مثل التريبانسوما تعتمد على تغيير تركيبة المستضدات على سطحها بطريقة دورية. ونتيجة لذلك تصبح الاستجابة الخلوية أو الاستجابة الخلطية غير ذات فائدة، فعلى الجهاز المناعي البدء في استحداث استجابة مناعية جديدة ليواكب ظهور المستضدات الجديدة على سطح الميكروب. ويتم تغيير تركيبة المستضد بعدة طرق، فنذكر منها علة في نقل التركيب الجيني للمستضد، سرعة التكاثر والتحام جينات مختلفة مع بعضها. ففيروس الإنفلونزا وفيروس نقص المناعة المكتسبة يستخدم طريقة تحور جينات الفيروس والتي تسمى تحور المستضد (الشكل رقم ٤أ , ٦) ونتيجة لذلك تظهر فيروسات محورة ومعظمها لا يمكن التعرف عليه بواسطة الاستجابة المناعية الموجودة. أما ميكروب النيسرية البنية فيتكون من عدة نسخ من الجينات التي تحتوي على جزيئات المستضد الرئيسية. ويتم إظهار نسخة واحدة من المستضد في الوقت الواحد. ولكنها تتبدل بصورة دورية فتظهر فجأه نسخة جديدة لا تتحكم فيها الاستجابة المناعية للنسخة السابقة. ويعمد طفيل التريبانسوم، وهو المسبب لمرض النوم في أفريقيا، لإظهار مستضدات جديدة بصورة دورية على سطحه يستبق بها الاستجابة المناعية.

أما طريقة استبدال المستضد فتتم عن طريق ارتباط جينات مستضدات مختلفة مع بعضها مما يؤدي إلى تغيير جذري في تركيبة المستضد الرئيسي. (الشكل رقم ٤ب , ٦) وهذه الطريقة يستخدمها فيروس الإنفلونزا وفيروس نقص المناعة فيؤدي ذلك إلى ظهور فيروسات جديدة تنتشر بسرعة بين الناس مما يترك في بعض الأحيان عواقب خطيرة. فتحدث عملية نقل المستضد عندما تصيب فيروسات من مصادر مختلفة نفس الخلية ويتم ارتباطها ببعض، فعلى سبيل المثال فيروس من الطيور وفيروس من الحيوانات يمكن تواجدهما بنفس الخلية. فتتبادل هذه الفيروسات جزءاً من مستضداتها

مما ينتج عنه خليط من الفيروسين. هذه الأنواع المهجنة تكون جديدة تماما في تكوينها فالشخص الذي يكون قد أصيب بإحدى الفيروسين قبل فترة قصيرة يفتقد إلى الحماية من النوع الجديد من الفيروس.



الشكل رقم(٤ ,٦). جنوح المستضد وتغيير المستضد (أ) جنوح المستضد يحدث نتيجة تجمع تحورات صغيرة في الميكروب. (ب) تغيير المستضد يحدث نتيجة تغير مفاجئ وكبير في مستضدات الميكروب حيث تختلط عدة جينات من فصائل ميكروبية مختلفة.

الاعتراض

معظم الميكروبات الممرضة طورت أساليب تعترض الاستجابات المناعية ضدها، فمثلا ميكروب الكلاميديا الخلوي يفرز جزيئات تعترض ارتباط الجيب البلعمي مع الأجسام الحالة التي تحتوي على الإنزيمات التي تقتل وتحطم الميكروب. بعض الميكروبات الأخرى مثل طفيل البلهارسيا تنتج عوامل تؤدي إلى اعتراض الخلايا الليمفاوية فتمنعها من الانقسام. بعض البكتيريا والفيروسات تفرز إنزيمات تحطم

جزيئات المتممة والقلوبينات المناعية. عدة فيروسات تضم فيروس الهيربس وفيروس الحمة الغدانية تمنع تحميل ببتيدات المستضد داخل جزيئات مركب التوافق النسيجي (م.ت.نI).

في الختام تجدر الإشارة إلى أن بعض الميكروبات الممرضة طورت أساليب تؤدي إلى تمويه الجهاز المناعي وذلك بتوجيهه إلى إنتاج استجابات مناعية تكون أقل ضررا على الميكروب، فالميكروبات التي تتأثر مبدئيا بالأجسام المضادة تؤدي لحدوث استجابة مناعية خلوية أو العكس، فمثلا فيروس "إبستاين بار" يحتوي على جين يوازي مستحث الخلايا ١٠ (م.خ.١٠) وهو مستحث لخلايا "ت"٢ التي تؤدي لإحداث استجابة مناعية خلطية متواسطة بالأجسام المضادة. وتثبيط حدوث استجابة مناعية خلوية بالرغم من أهميتها في التخلص من الالتهابات الفيروسية.

الالتهابات عادة ما تحدث توازناً بين خلايا "ت" المساعدة ١ وخلايا "ت" المساعدة ٢. ولكن لعدة أسباب تعود للبيئة أو لأسباب تتعلق بجينات الشخص المصاب أو للميكروب فالالتهابات الميكروبية في بعض الأحيان تؤدي لحدوث استجابات مناعية يهيمن عليها بدرجة كبيرة أحد النوعين من خلايا "ت"١ أو خلايا "ت"٢. ومرض هانسن أو (الجذام) الذي يحدثه ميكروب المتفطرة الجذامية يعطي مثالا جيدا لأهمية هذا التوازن بين خلايا "ت"١ وخلايا "ت"٢، ففي أحد الجانبين من هذا الطيف (النوع التدرني) يظهر الأشخاص المصابون تفاعل حساسية متأخرة بدرجة عالية (خلايا "ت"١) ضد ميكروب الجذام بينما تكون الاستجابة المناعية المتواسطة بالأجسام المضادة ضعيفة أو معدومة. تؤدي استجابة الحساسية المتأخرة إلى التحكم في تركيز الميكروب وإن كان تواجدها يؤدي إلى تلف في الأنسجة. في الجانب الآخر من الطيف (النوع الجذامي) تتكون لدى المرضى مناعة خلوية ضعيفة ضد الميكروب أما المناعة الخلطية (الأجسام المضادة) فتكون قوية ولكنها لا تحدث تلفاً في الأنسجة كما يحدث في النوع التدرني. بالرغم من قوتها فالمناعة الخلطية لاتتحكم في الميكروب مما يؤدي إلى تكاثر وارتفاع تركيزه في الأنسجة.

تحطيم الاستجابة المناعية

أقصى مقاومة يبديها الميكروب الممرض هو تحطيم الجهاز المناعي. وأبرز مثال لذلك هو فيروس نقص المناعة المكتسبة. فإمكانية هذا الفيروس على إصابة وتحطيم خلايا "ت"٤ يصيب قلب الجهاز المناعي المكتسب. فخلايا "ت"٤ هامة وأساسية لإحداث الاستجابات المناعية. بالإضافة إلى ذلك فخلايا "ت"٤ هامة لتنشيط خلايا "ب" وأيضا لها أهمية في تنشيط خلايا "ت"٨ الفاتكة وذلك بإفراز مستحثات خلايا (سايتوكاينز) والتي تمهد لتكاثر خلايا "ت"٨. وتؤدي خلايا "ت"٤ وظيفة أساسية في جذب وتنشيط الخلايا البلعمية الكبيرة (خ.ب.ك) المنوطة بإحداث تفاعل الحساسية المتأخر. فتحطيم خلايا "ت"٤ يؤدي في النهاية إلى انهيار الجهاز المناعي وبذلك يصبح الشخص المصاب عرضة للإصابة بالميكروبات الانتهازية، ففعالية فيروس نقص المناعة المكتسبة في تحطيم الجهاز المناعي غير عادية وذلك لأنه يؤدي إلى تلك النهاية بالرغم من وجود حوالي ١٠٪ من خلايا "ت"٨ الفاتكة موجهة ضده بالإضافة إلى وجود أجسام مضادة ضد الفيروس. فهذا الفيروس يعطي مثالا صارخا لإمكانية الميكروبات من تحطيم الجهاز المناعي واحتوائه.

منع الالتهابات الميكروبية

التحصين

عرف الإنسان التحصين منذ آلاف السنين قبل أن يعرف طريقة عمله. والتحصين عبارة عن حقن جزء غير ممرض أو ميكروب أبطل مفعوله الممرض بغرض إحداث استجابة مناعية. والأشخاص الذين نجوا من أمراض مثل الطاعون والجدري وأمراض معدية أخرى هم أكثر مناعة ضد المرض نفسه بالمقارنة مع أشخاص حولهم يودي المرض بحياتهم، فالأشخاص الناجون من هذه الأمراض الفتاكة وفروا للمجتمع مجموعة أصحاء لمساعدة الآخرين والقيام بنشاطات في الأوقات الحرجة في هذه الأوبئة.

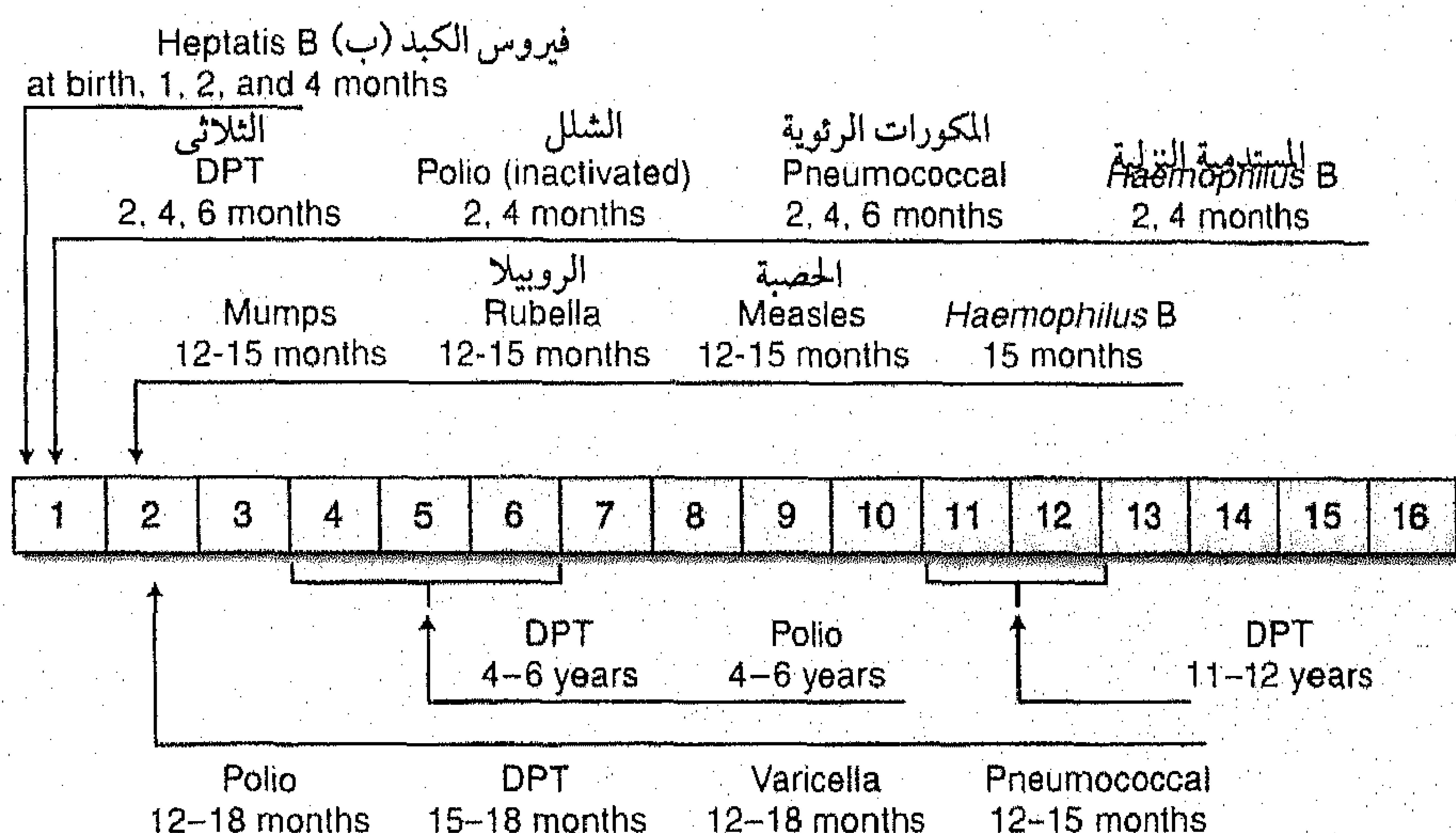
تاريخ التحصين

قام قدماء المصريين والصينيين بمحاولة تحصين أنفسهم ضد الأمراض مثل الجدري وذلك بتعريض الناس لمسحوق تم تحضيره من القشور التي تركها المرض لدى الأشخاص المصابين. بعض الأحيان تظهر أعراض خفيفة للمرض لدى الأشخاص الذين تم تعريضهم لهذا العلاج وفي البعض الآخر لا تظهر أعراض مما يدل على حمايتهم ضد المرض. في عام ١٧٩٤م برهن إدوارد جينر أن حقن مستحضر من جدري البقر (وهو مرض خفيف يصيب الإنسان بفيروس الفاكسينيا الذي عادة ما يصيب الأبقار) يعطي حماية ضد مرض الجدري وهو مرض فتاك يصيب الإنسان نتيجة الإصابة بفيروس فتاك من فصيلة فيروس الجدري (فاكسينيا). في ذلك الوقت لم تكن هناك معلومات عن دور الميكروبات في الإصابة بالأمراض. وقد أطلق إدوارد جينر لفظ التحصين لهذه الممارسة وقد استخدم نفس اللفظ لتسمية الفيروس الذي يسبب المرض لاحقا. وقد أحدث اكتشاف روبرت كوخ لعلاقة الميكروبات بالأمراض نشاطاً في مجال البحوث في هذا المجال. وقد أسهم لويس باستير في علم التحصين بتطويره لقاحات فعالة ضد أمراض وبائية في الحيوانات وقد توج إسهاماته بتطوير لقاح ضد داء السعر الذي أنقذ حياة طفل أصيب بالمرض نتيجة لتعرضه لعض كلب مصاب بالمرض.

منذ ذلك الوقت أحدث التحصين ثورة في صحة الإنسان والحيوان، فقد أدى التحصين الروتيني للأطفال في القضاء على عدة أمراض فتاكة مثل الحصبة ومرض الخناق (الدفتيريا) وشلل الأطفال. ومرض الجدري الذي أودى بحياة الآلاف من البشر تم القضاء عليه تماما والآن يوجد فيروس الجدري في القليل من المختبرات تحت إجراءات وقائية صارمة.

جدول التحصينات المعتمد في الولايات المتحدة الأمريكية يظهر في الجدول رقم(٥ ,٦). لقد عمت الفائدة من التحصين لدرجة أن الناس نسوا المخاطر التي تم التغلب عليها، ولكن لا يزال عدد كبير من الوالدين يجهل أهمية تحصين أطفالهم وبعض الأشخاص ينادون بوقف التحصين لاعتقادهم بأنه يسبب عدة مضاعفات وإن

كانت نادرة الحدوث. ونتيجة لذلك فهنالك الخطر في وجود مجموعة من الناس غير محصنة وبذلك تكون عرضة للإصابة بالأمراض الوبائية التي أشاعت الرعب في العالم. ولكن ليس بالضرورة تحصين كل فرد في العالم طالما الغالبية من السكان محصنة لأنه بذلك تصبح إمكانية إصابة الميكروب لشخص غير محصن ضئيلة جدا. ويبقى غالبية السكان مقاومين للإصابة. وفي هذه الحالة فالخطورة تكمن في حالة إصابة عدد كبير من الأشخاص غير المحصنين وبذلك ينتشر المرض بسرعة وذلك بالإضافة لاحتمال حدوث تغيير جيني في الميكروب لا يغطيه التحصين.



الشكل رقم(٥ ,٦). جدول التحصينات المعتمدة في الولايات المتحدة الأمريكية. تم اعتماد هذا الجدول من جدول تطعيم الأطفال من موقع مركزالتحكم من الأمراض عام ٢٠٠٤م. تتم مراجعة هذا الجدول بانتظام.

الخصائص الضرورية في اللقاحات

هنالك خصائص لابد من توفرها في اللقاح حتى يعطي حماية فعالة.

- لابد لمادة اللقاح أن تعطي حماية كافية ضد الميكروب الذي تم تحضيرها منه دون

أن يكون هنالك خطر في أن يؤدي اللقاح لحدوث المرض أو حدوث آثار جانبية.

• الحماية التي يعطيها اللقاح يجب أن تكون فعالة لفترة طويلة.

• يجب على المادة المستخدمة في اللقاح أن تؤدي لحدوث استجابة مناعية تكون فعالة ضد الميكروب (على سبيل المثال استجابة مناعية خلوية).

• يجب على المادة المستخدمة في اللقاح أن تؤدي لإنتاج أجسام مضادة تبطل إمكانية حدوث إصابة بنفس الميكروب للمرة الثانية.

• يجب أن تكون المادة ثابتة في حالة التخزين والنقل أو الاستعمال.

• يجب أن يكون اللقاح غير مكلف اقتصاديا حتى يمكن استخدامه في نطاق واسع.

أنواع اللقاحات

يتم تحضير اللقاحات من الميكروبات المرضة بعدة طرق:

• اللقاحات الحية تحتوي على الميكروب الذي يمكن أن يحدث إصابة ويتكاثر. هذه اللقاحات لا تستخدم في حالة الميكروبات التي تسبب أمراضاً فتاكة.

• اللقاحات الموهنة وهذه تحتوي على الميكروب الحي الذي تمت معالجته بالحرارة والكيماويات بدرجة أفقدته القدرة على إمكانية التكاثر وإحداث إصابة مرضية. هذه اللقاحات تسبب أعرضاً سريرية طفيفة.

• اللقاحات المعطلة تحتوي على الميكروب الذي تم تحطيمه بوسائل فيزيائية أو كيماوية وربما يحتوي على ذوفانات تم إبطال مفعولها. هذه اللقاحات فقدت القدرة على التكاثر وإحداث إصابة مرضية ولكنها قادرة على إحداث استجابة مناعية.

• المستحضرات وهذه لقاحات مستحضرة من مواد تحتوي على جزيئات من الميكروب الذي الذي تم سحقه. وهذه اللقاحات تستخدم للميكروبات شديدة الخطورة في إحداث المرض حتى إذا ما تم تحطيمها وذلك تجنبا لاحتمال وجود بعض الميكروبات الحية التي قد تكون موجودة حتى بعد معالجة اللقاح لقتلها.

وقد أتاحت تقنية الجزيئات الحيوية إضافة نوعين من اللقاحات:

• اللقاحات المركبة وهذه يتم تحضيرها في المختبر من الميكروب بعد إزالة الجينات المسببة للمرض أو جينات التكاثر. هذه الميكروبات يمكنها دخول خلايا الإنسان ولكنها غير قادرة على إحداث إصابة مرضية.

• لقاحات الحمض النووي (د.ن.أ) وفي هذه اللقاحات يتم حقن المادة الجينية للميكروب بعد إزالة الجينات التي تسبب المرض مع إبقاء الجينات التي يمكنها إحداث استجابة مناعية هذه اللقاحات تؤدي لالتقاط خلايا الإنسان للحمض النووي ومن ثم يتم إنتاج جينات الميكروب عن طريق الخلايا المصابة وبذلك يستمر مستضد الميكروب في إحداث استجابات مناعية لفترات أطول بالمقارنة مع اللقاحات الأخرى التي يتخلص منها الشخص المحصن مما يؤدي لتوقف الاستجابات المناعية.

وبوجه عام فإن اللقاحات الحية هي الأكثر فعالية في إحداث استجابات مناعية. تليها اللقاحات المروضة ثم اللقاحات الميتة ثم المستحضرات. وللمقارنة فإن اللقاحات الأكثر أمانا هي الأقل فعالية، فاللقاحات الحية تتكاثر وبذلك تنتج جزيئات ذات فعالية عالية في تحفيز الجهاز المناعي وهذه الجزيئات ربما لا تكون موجودة في اللقاحات الميتة أو لقاحات الميكروبات الموهنة. ويمكن زيادة فعالية اللقاحات بإضافة مواد محفزة للقاح.

المحفزات

المحفزات مواد تعطى مع اللقاح لزيادة فعالية التحصين. وهذه المحفزات تؤدي لإطالة فترة بقاء اللقاح ليثير الاستجابات المناعية بالإضافة إلى جذبه للخلايا البلعمية وتنشيطها فبذلك يزيد من فعاليتها في معالجة وتقديم المستضد للخلايا الليمفاوية.

وهذه المحفزات عبارة عن خليط من مركبات الميكروبات محملة في وسط زيتي يؤدي لإبطاء انتشارها في الأنسجة. هذه المركبات الميكروبية تؤدي لحدوث التهاب بسيط يجذب الخلايا البلعمية وخلايا أخرى لموقع اللقاح.

بعض مركبات اللقاح نفسها تعمل كمحفزات، ففي مصل الدفتيريا والكزاز والسعال الديكي(الشاهوق) الثلاثي يعمل مركب السعال الديكي (من ميكروب البورديتلة الشاهوقية) كمحفز فعال. بعض الأنواع الأخرى من المحفزات تشمل لقاح الدرن (بي.سي.جي). وهذا المصل لا يستعمل للتحصين في الولايات المتحدة الأمريكية وبلدان أخرى لأنه مستحضر من ميكروب المتطفرة البقرية وذلك يؤدي إلى تفاعل موجب كاذب عند فحص الأشخاص للمناعة ضد الدرن.

الصعوبات في تحضير اللقاحات

الصعوبات في تحضير اللقاحات متعددة، فبالرغم من أن العديد من الأمراض الفتاكة قد تم القضاء عليها بالتحصين الروتيني إلا أنه لا تزال هنالك عدة أمراض مثل الملاريا والبلهارسيا والإيدز لا توجد لها لقاحات. وفي أغلب الأحيان تكمن الصعوبة في خصائص الميكروب المرض. وكما ذكر سابقا فإن بعض الميكروبات تحتمي داخل الخلايا فبذلك لا تؤثر عليها الأجسام المضادة. وفي هذه الحالة إذا لم تحدث استجابة مناعية خلوية فسيكون من الصعوبة التخلص من الميكروب. وأيضا بعض الميكروبات مثل المتصورة المسببة لمرض الملاريا تصيب كريات الدم الحمراء والتي لا تظهر على سطحها مركبات التوافق النسيجي الأول أو الثاني (م.ت.نI و II) وبذلك لا تتعرف عليها الخلايا الليمفاوية لتهاجمها.

وفي حالات أخرى تكمن الصعوبة في أن الميكروب له القدرة على تغيير مستضداته الخارجية وبذلك تكون الاستجابات المناعية غير فعالة. والمثال الصارخ لهذه الخاصية يتمثل في فيروس نقص المناعة المكتسبة (الإيدز)، فالجهاز المناعي ينتج أجساماً مضادة لبعض المكونات على سطح الفيروس ولكن نظراً لقدرة الفيروس على إحداث طفرات بسرعة تظهر على سطحه مستضدات جديدة بصورة متتابعة مما يصعب على الجهاز المناعي القضاء عليه. هذه المستضدات الطافرة الجديدة تتكاثر بصورة مستمرة فلا يتمكن الجهاز المناعي من ملاحقتها.

مناعة الأغشية المخاطية

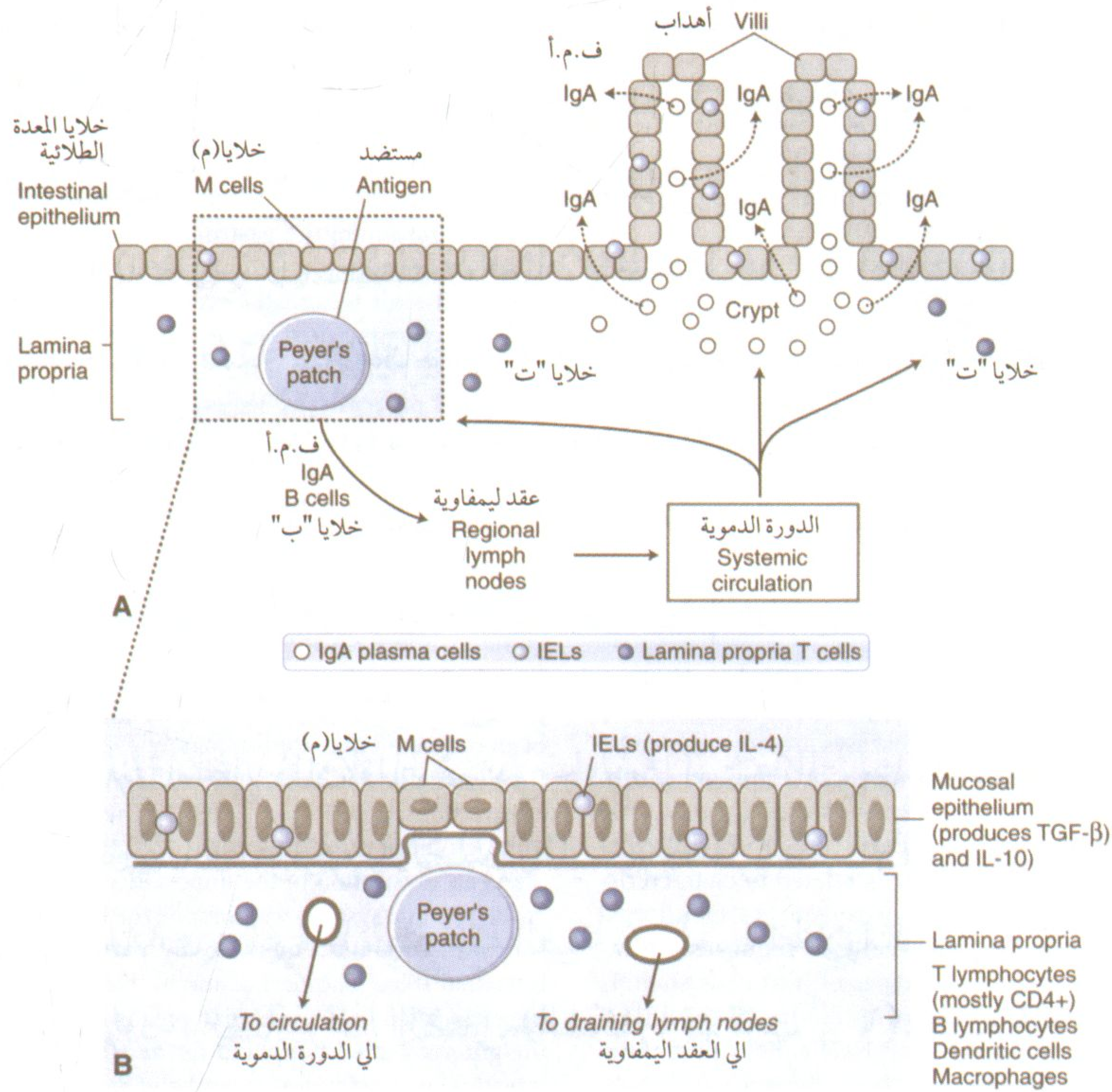
تغطي الأغشية المخاطية في جسم الإنسان مساحة تقدر بحوالي ٤٠٠ متر مربع ومعظمها في ملامسة مع البيئة الخارجية. وتضم هذه المساحة الأغشية المخاطية في الجهاز الهضمي (بالنسبة لتجاويف الجسم تعتبر هذه خارج الجسم) والجهاز التنفسي والجهاز البولي والتناسلي وسطح العين. تتم حماية هذه الأسطح الحاجزة عن طريق القلوبين المناعي "أ" الذي تم إفرازه من الدورة الدموية عن طريق الخلايا الظهارية التي تقع تحت الأغشية المخاطية. ومع أن القلوبين المناعي "أ" الأحادي والثنائي يمثل أقل من ٢٠٪ من جملة القلوبينات المناعية في الدم(انظر الجدول ١ , ٤) إلا أن القلوبين المناعي "أ" الإفرازي هو الأكثر تواجدا على سطح الأغشية المخاطية. ويحتوي تجويف الفم حوالي ٩٦٪ قلوبين مناعي "أ" إفرازي وحوالي ٤٪ فقط قلوبين مناعي "ج"، وذلك لأن كمية كبيرة من القلوبين المناعي "أ" الإفرازي قد تم إفرازها من الغدد الليمفاوية داخل تجويف الفم. وقد تم تقدير نسبة خلايا "ب" التي تنتج القلوبين المناعي "أ" بحوالي ٧٥٪ وأن القلوبين المناعي "أ" الإفرازي يمثل حوالي ٦٠٪ إلى ٧٠٪ من النسبة الكلية للقلوبينات المناعية التي يتم إنتاجها يوميا.

ولأهمية المناعة على الأغشية المخاطية سنتناول الاستجابات المناعية في الجهاز الهضمي كمثال لذلك. يسمى الجهاز المناعي المخاطي في أغلب الأحيان بالأنسجة الليمفاوية المعوية. يحتوي جدار المعدة على خلايا ظهارية في الجزء الداخلي تقع تحتها ما يسمى "اللامينا بروبريا" وبها تتواجد معظم الخلايا المناعية المرتبطة بالجهاز الهضمي وتحيط بها من الخارج طبقة من العضلات.(الشكل رقم٦أ , ٦) وفي خلال طبقة "اللامينا بروبريا" توجد باقات من الأنسجة الليمفاوية تسمى "باقات باير" وتحتوي على كبيبات مثل التي تتواجد في الطحال والعقد الليمفاوية. وتقوم هذه الباقات بنفس الوظيفة التي تقوم بها العقد الليمفاوية. وتحتوي على خلايا مناعية متداخلة مع الخلايا التي تقدم المستضدات وخلايا "ب" وخلايا "ت". وبعكس العقد الليمفاوية والطحال فحوالي ٩٠٪ من خلايا "ب" النشطة في هذه الباقات تنتج القلوبين المناعي "أ" (ق.م.أ). هذه

الخلايا تتحرك بين العقد الليمفاوية عبر الدورة الدموية ولكنها تعود مره أخرى لطبقة "اللامينا بروبريا" في الأمعاء الدقيقة. بعض خلايا "ب" التي تتحول إلى خلايا بلازمية تتركز في منطقة نتوءات جدار المعدة (الشكل رقم ٦ أ, ٦) حيث يتم نقل القلوبين "أ" الإفرازي الثنائي عبر الخلايا الطلائية إلى الطبقة المخاطية في تجويف الأمعاء الداخلي. وتوجد على الجدار الظهاري للأمعاء وفوق "باقات بايرر" خلايا تسمى خلايا "م" وهي خلايا متخصصة في نقل المواد من تجويف الأمعاء إلى الأنسجة الليمفاويـــة، فهذه الخلايا تمتص المواد من تجويف الأمعاء فتنتقل عبر السايتوبلازم إلى قاعدة الخلية حيث توجد خلايا بلعمية وخلايا ليمفاوية. وهنالك تباين في الرأي حول وظيفة هذه الخلايا. فهل هي خلايا مقدمة للمستضدات أم أن وظيفتها حمل المواد من جدار الأمعاء إلى الخلايا المتشجرة في طبقة "اللامينا بروبريا" و"باقات باير". ولكن خلايا "م" تبدو قادرة على التمييز بين الميكروبات المفيدة والتي تعيش داخل الأمعاء والميكروبات المرضة فتعمل على ترحيل الميكروبات الممرضة.

ومن الخصائص الأخرى للأنسجة الليمفاوية المعوية ما يتعلق بالطبقة الطلائية. فهذه الطبقة في ملامسة مستمرة (مع مستضدات غير ذاتية). مستمدة من الأغذية والمشروبات. وبناء على ذلك فالمتوقع هو حدوث استجابات مناعية متكررة قد تؤدي إلى حدوث التهابات. ولكن الأنسجة الليمفاوية المرتبطة بالأمعاء لديها طرق لمنع حدوث استجابات مناعية للمواد غير الضارة وتلعب الخلايا الظهارية للأمعاء دورا هاما في التمييز بين الضار وغير الضار. (الشكل رقم ٦ب , ٦)، فهذه الخلايا يمكنها إظهار مركب التوافق النسيجي II (م.ت.نII) وبذلك تقوم بوظيفة الخلايا المقدمة للمستضدات لنوعية متخصصة من خلايا "ت" تسمى خلايا الأمعاء الليمفاوية الطلائية وهذه متواجدة في وسط الخلايا الظهارية، وبهذه الطريقة تتحكم في الخطوات الأولى في مراحل حدوث الاستجابة المناعية. وهذه الخلايا تفرز مستحث الخلايا ١٠ (م.خ.١٠) ومادة نمو خلايا "ت" أو محرك الخلايا ت٢ (م.خ.٢) وكلاهما محركات خلايا من نوعية (ت٢) وهذه تحفز إنتاج القلوبينات المناعية وتثبط الالتهابات الخلوية.

وتوجد في بعض خلايا "ت" الليمفاوية الطلائية مجموعة غير متشابهة من خلايا "ت" تسمى خلايا "ت" الشبيهة بالخلايا الطبيعية القاتلة. هذه الخلايا تستجيب بسرعة بعد تنشيطها وتقوم بإفراز مستحث الخلايا المضاد للالتهابات (م.ح.٤) وبذلك يتجه التفاعل في البيئة المحيطة نحو مسار خلايا "ت" المساعدة ٢ وهذه تدعم إنتاج أجسام مضادة وفي نفس الوقت تثبط حدوث أي استجابات خلوية التهابية.



الشكل رقم(٦، ٦). الجهاز المناعي على غشاء الجهاز الهضمي المخاطي. يتم نقل المستضد عبر خلايا (م) إلى الخلايا المقدمة للمستضدات والخلايا الليمفاوية في اللامينا بروبريا. يتم تنشيط خلايا «ب» في تجميع أغشية بايرز ويتم تنشيط خلايا «ت» من العقد الليمفاوية على جدار الأمعاء. تهاجر الخلايا البلازمية التي تنتج القلوبين المناعي (أ) إلى مواقع الأهداب حيث يتم إفراز ق. م. أ عبر الأغشية إلى داخل الأمعاء.

جهاز الأنسجة الليمفاوية المعوية وجهاز مناعة الأغشية المخاطية المتواجدة في الجهاز التنفسي العلوي والسفلي والجهاز البولي والتناسلي بالإضافة إلى الأنسجة الإفرازية في الثدي تتفاعل مع بعضها كوحده تعرف بشبكة الأغشية المخاطية، فخلايا "ت" و "ب" التي يتم تنشيطها في إحدى الأنسجة المخاطية تتحرك نحو أغشية مخاطية أخرى وبذلك فالحماية التي تحدث في منطقة الميكروبات ممرضة يمكنها أن تنتقل إلى كل جهاز المناعة الغشائي. وعلى سبيل المثال، فأثناء فترة الحمل فإن معظم الأجسام المضادة التي يتم إفرازها في حليب الأم قد تم إنتاجها بواسطة خلايا "ب" مصدرها الأنسجة الليمفاوية المرتبطة بالأمعاء والتي وجدت طريقها إلى الخلايا الطلائية الإفرازية في الثدي. وبذلك فحليب الأم يحتوي على أجسام مضادة ضد ميكروبات متواجدة في أمعاء الأم وهذه توفر مناعة مبكرة ضد الميكروبات والفيروسات التي تصيب الطفل عن طريق الفم. فقابلية الأنسجة الليمفاوية المعوية في إيقاف استجابات مضرة يمكن استغلالها لتخفيض حدة الاستجابات المضرة التي تؤثر على أجزاء أخرى من الجسم. وهذا الإتجاه الذي يعمد إلى توظيف الاستجابات المناعية عن تطريق إعطاء المستضدات بالفم سيتم ماقشته في الفصل الحادي عشر.



(استخدام سريري).

الجدري:مرض الجدري من الأمراض العالية العدوى وينتقل من شخص لآخر عن طريق رذاذ اللعاب من الفم. والأعراض الأولية تشبه أعراض مرض الإنفلونزا والتي تتمثل في ارتفاع درجة الحرارة والصداع والشعور بالإرهاق وآلام العضلات والقيء. وبعد حوالي إلي٣ أيام يظهر طفح جلدي. ويبدأ ظهور الطفح في الوجه والبلعوم ثم ينتشر في الأيدي والأقدام ثم الظهر والبطن. وتبلغ خطورة المرض حوالي ٣٠٪ مع حدوث الوفاة في خلال الأسبوع الثاني من المرض. وعلاج مرض الجدري يعتمد على العلاجات الثانوية المساندة لعدم وجود علاج ناجح. والتحصين خلال ٤ أيام من التعرض لفيروس الجدري يؤدي للحماية من آثار

المرض الفتاكة ويقلل حدة الأعراض. وقد كتب ثوماس جيفرسون في عام ١٨٠٦م خطاب لإدوارد جينر أن الأمم في المستقبل ستتعرف على مرض الجدري من التاريخ وأن القضاء عليه تم على يديك. ونسبة لنجاح البرنامج العالمي للتحصين فلم تسجل أي حالة مرض جدري منذ عام ١٩٧٧م. وقد انتهى تحصين الأطفال الروتيني ضد مرض الجدري في عام ١٩٧٢م في الولايات المتحدة. وهنالك تخوف من استخدام فيروس الجدري كسلاح بيولوجي إرهابي.

ملخص

• الميكروبات الممرضة تحدث أضرار في جسم الإنسان المصاب وتختلف حدة هذه الميكروبات في إحداث المرض. بعض هذه الميكروبات تصيب الإنسان كطور مهم في دورة حياتها.

• الميكروبات الانتهازية موجودة في جسم الإنسان طبيعيا ولكنها تصبح خطرا في حالة حدوث قصور في الجهاز المناعي.

• الفيروسات ميكروبات خلوية والالتهابات الفيروسية تثيرالمناعة الطبيعية والمناعة المكتسبة. وفي أثناء الاستجابة المناعية الأولية تتعرض خلايا "ب" لبعض مستضدات الفيروس وتؤدي لحدوث استجابة مناعية خلطية.

• الميكروبات غير الخلوية تعيش بحرية في سوائل الجسم وبين الخلايا والميكروبات الخلوية تتكاثر داخل الخلايا المصابة.

• الاستجابات المناعية ضد الأوالي الممرضة تتبع نمطاً مشابهاً للاستجابات ضد البكتيريا، فالأوالي المتواجدة بحرية في جسم المصاب خارج الخلايا تتعرض لبروتينات المتممة والأجسام المضادة. أما الأوالي الخلوية (التي تعيش داخل الخلايا) فتحتاج لاستجابات مناعية خلوية والتي بدورها تحطم الخلية المصابة والميكروب بداخلها.

• بالرغم من أن الالتهابات الفطرية تثير المناعة الخلطية ومناعة الحساسية المتأخرة إلا أن الاستجابة الأخرى هي الأكثر فعالية في مقاومتها والتخلص منها.

• الديدان المسطحة وتضم مجموعتين رئيسيتين: المثقوبات (الفلوك) والشراطيات أو الديدان الشريطية. الإصابة بديدان الفلوك تؤدي إلى حدوث التهاب نتيجة لاستجابة حساسية متأخرة وهذه تكون موجهة نحو بيض الدودة. وتحدث استجابة حساسية متأخرة واستجابة متواسطة بالقلوبين المناعي الأرجي "ق.م.ي" في حالة الإصابة بالدودة الشريطية.

• الديدان المستديرة الممرضة وهذه تضم الأسكارس والدودة المتعلقة وعدة أنواع من الديدان تعرف مجتمعة بالفلاريا. الديدان المستديرة تؤدي لحدوث استجابة خلوية واستجابة التهابية متواسطة بالقلوبين المناعي الأرجي(ق.م.ي).

• البريونز بروتينات غير مصحوبة بحمض نووي مما لا يمكنها من الانتقال وهي مسؤولة عن عدة أمراض تصيب الجهاز العصبي في عدة فصائل ومنها الإنسان ولا تعرف حتى الآن أي استجابة مناعية ضد هذه البروتينات.

• الميكروبات الممرضة طورت عدة طرق لتفادى وفي بعض الأحيان تحطيم الجهاز المناعي في المصاب. هذه الإستراتيجيات تضم التمويه والتغيير الدوري للمستضدات عن طريق طفرات سريعة (جنوح المستضد)، إعادة ارتباط الحمض النووي (د.ن.أ) وتغيير منتظم في إظهار الجينات.

• (تحول المستضد) وهذه الظاهرة توجد في فيروس الإنفلونزا حيث تحدث تغيرات كبيرة في المستضد الرئيسي للفيروس وذلك نتيجة لخلط جينات مختلفة من فيروسات من مصادر مختلفة.

• الميكروبات الممرضة طورت أساليب عديدة لتفادي الاستجابات المناعية ضدها وربما تؤدي لتحطيم الجهاز المناعي في الشخص المصاب.

• التحصين أحدث ثورة في صحة الإنسان والحيوان، فالتطعيم الروتيني للأطفال قضى على أمراض عديدة كانت في الماضي شائعة مثل الحصبة و مرض الخناق (الدفتيريا) وشلل الأطفال والجدري.

• اللقاحات الحية تحتوي على ميكروب يمكنه التكاثر وإحداث التهاب.

- اللقاحات الموهنة تحتوي على ميكروبات حية ولكن قابليتها للتكاثر وإحداث إصابة تم إبطالها بالحرارة أو بطرق كيميائية.
- اللقاحات المركبة تحتوي على ميكروبات تمت معالجتها في المختبر بإزالة جينات هامة من الميكروب كالتي تمكنه من إحداث المرض أو الجينات المسؤولة عن تكوين السموم أو الجينات المسؤولة عن التكاثر.
- لقاحات الحمض النووي (د.ن.أ). في هذا النوع يتم استخراج الحمض النووي للميكروب وحقنه في الإنسان فيدخل الخلايا ثم يظهر من خلالها.
- المحفزات هي مواد أو خليط من مواد تعطى مع اللقاحات بغرض زيادة فعالية اللقاح.
- الأغشية المخاطية في جسم الإنسان يتم حمايتها أولا بواسطة القلوبين المناعي "أ" الإفرازي الذي تم تحويله من الدورة الدموية عبر الخلايا الظهارية التي تقع تحت الأغشية المخاطية. الجزء من جهاز المناعة بالأغشية المخاطية (الذي يتواجد في الأمعاء) يسمى الأنسجة الليمفاوية المعوية.

مراجع مقترحة

Lijima H ,Takahashi I ,Kiyono H ,Mucosal immune network in the gut for control of infectious disease . Rev Med Virol 2001;11:117-133.

Janeway CA Jr, Travers P. Walport M. Shlomchik P, Adaptive immunity to infection. Immunobiology: The immune system in health and disease 6th ed. Philade3lphia :Garland Publishing;2004.

Letvin NL ,Barouch DH .Montefiori DC Prospects for vaccine protection against HIV -1 infection and AIDS . Annu Rev Immnnol2002;20 : 73-99.

Rambaut A ,Posada D,Crandall KA .Holmes EC ,The causes and consequences of HIV evolution .Nature Rev Gen 2004;5:52-61 .

Raupach B , Kaufmann SH, Immune responses to intracellular bacteria. Curr Opin Immunol 2001 ;13 :417-428 .

Wong P ,Pamer EG ,CD8 T cell responses to infectious pathoge Annu Rev Immnnol 2003; 21: 29- 70 ..

أسئلة مراجعة

توجيهات: تتكون هذه الأسئلة من معلومات في صيغة أسئلة تتبعها إجابات أو تكملة معلومات. عليك اختيار إجابة واحدة من الإجابات المختلفة:

١ - المناعة الأولية ضد الالتهابات الفطرية تتكون من:

أ) تحلل بواسطة المتممة.

ب) تحطيم بخلايا "ت" الفاتكة.

ج) تنشيط القلوبين المناعي الأرجي "ي" والخلايا الحمضية.

د) حساسية متأخرة.

هـ) تنشيط المتممة وتحفيز البلعمة بواسطة القلوبين المناعي "ج" (ق.م.ج.)

٢ - الإصابة بالدودة الشريطية نتيجة تناول طعام غير ناضج. ماهو نوع الاستجابة المناعية التي يمكن أن تكون فعالة لمقاومة هذه الإصابة:

أ) خلايا "ت" ٨ الفاتكة.

ب) تحلل بواسطة المتممة.

ج) تنشيط الخلايا الطبيعية القاتلة.

د) تنشيط الخلايا الحمضية بواسطة القلوبين المناعي "ي" (ق.م.ي).

هـ) حساسية متأخرة وإفراز حبيبات الخلايا البدينة بواسطة القلوبين المناعي "ي" (ق.م.ي.)

٣- المتصورة التي تسبب مرض الملاريا يمكنها تجنب الجهاز المناعي بدخولها كريات الدم الحمراء. هذا التجنب ممكن بسبب:

أ) البلازموديوم تفرز مستحث الخلايا ١٠ (م.خ.١٠) الذي يثبط تطور خلايا "ت" المساعدة ١.

ب) كريات الدم الحمراء تفتقد وجود مركب التوافق النسيجي I و II (م.ت.ن).

ج) البلازموديوم تحفز نفسها بامتصاص مستضدات فصائل الدم من كريات الدم الحمراء.

د) المتصورة تحول الهيموقلوبين إلى مادة سامة لخلايا "ت".
هـ) لا تظهر كريات الدم الحمراء ب٧.

٤- أكثر اللقاحات فعالية هي التي تم إنتاجها من:
أ) بروتينات مستخرجة من الميكروب.
ب) الحمض النووي (د.ن.أ) للميكروب.
ج) الميكروبات الميتة.
د) الميكروبات الحية أوالموهنة.
هـ) ببتايدات مصنعة تشبه تلك المتواجدة في الميكروب.

٥- في الالتهابات الفيروسية .... تؤدي للتخلص من الالتهاب النشط بينما .... تؤدي لتخفيض احتمال حدوث إصابة أخرى بنفس الفيروس:
أ) الأجسام المضادة المحيدة وخلايا "ت" الفاتكة.
ب) استجابة خلوية بخلايا "ت" الفاتكة والأجسام المضادة المحيدة.
ج) الخلايا الطبيعية القاتلة والخلايا البلعمية الكبيرة المنشطة.
د) استجابة متوسطة بالقلوبين المناعي "ي" والقلوبين المناعي "ج".
هـ) استجابة حساسية متأخرة وتنشيط المتممة.

٦- تنشيط خلايا "ت" لمستضد ميكروب يتم بواسطة الخلايا المتشجرة التي تهاجر بعد ذلك إلى:
أ) العقد الليمفاوية المحلية.
ب) اللامينا بروبريا.
ج) مواقع أخرى للالتهاب.
د) النخاع العظمي.
هـ) الغدة التوتية.

٧- ماهي ميزة موت الخلايا المصابة المبرمج بالنسبة للجهاز المناعي بالمقارنة مع الموت الذي يؤدي لتنخر الخلايا:

أ) الموت المبرمج أسرع من التنخر.

ب) الموت المبرمج يؤدي لتحلل الحمض النووي في الخلية المصابة والميكروب.

ج) إشارات الموت المبرمج لا تحدث مباشرة ولكن عن طريق جزيئات ذائبة.

د) خلايا "ت" الفاتكة لا يمكنها قتل الخلايا المصابة بأي طريقة أخرى.

هـ) يحتاج الموت المبرمج لوجود البروتين الثالث للمتممة (م٣ب) والذي يتواجد بكثرة.

٨- ديدان البلهارسيا مثال جيد لطريقة تفادي الجهاز المناعي عن طريق:

أ) تغطية جدارها الخارجي بمستضدات المصاب.

ب) تخفيض ظهور مركب التوافق النسيجي I (م.ت.نI) في الخلايا المصابة.

ج) إحداث طفرات في المستضدات الرئيسية.

د) قتل خلايا "ت" في الشخص المصاب.

هـ) الاختفاء داخل كريات الدم الحمراء.

٩- نضوج قابلية التفاعل في الجهاز المناعي تعني:

أ) انتشار الاستجابة من خلايا "ب" إلى خلايا "ت".

ب) الاستجابة تفقد خلايا "ت" المثبطة بتقدم العمر.

ج) الاستجابة تتلاشى لتقدم العمر وموت الخلايا المتفاعلة.

د) قوة ارتباط الأجسام المضادة بالمستضد تنخفض.

هـ) قوة ارتباط الأجسام المضادة بالمستضد تتزايد.

١٠- القلوبين المناعي الأكثر فعالية في تحييد مفعول الميكروبات المرضة في الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي هو:

أ) القلوبين المناعي "أ" الأحادي في المصل.

ب) القلوبين المناعي "أ" الثنائي الإفرازي.

ج) القلوبين المناعي "ج" الإفرازي في المصل.

د) القلوبين المناعي "م" الخماسي.

١١- الميكروبات غير الخلوية مثل البكتيريا العنقودية والبكتيريا العقدية يمكن التخلص منها بكفاءة عن طريق:

أ) تحفيز البلعمة عن طريق الأجسام المضادة والمتممة.

ب) الموت المبرمج عن طريق خلايا "ت" الفاتكة.

ج) الحساسية المتأخرة.

د) إفراز الهستامين من الخلايا البدينة.

هـ) بواسطة الخلايا الطبيعية القاتلة لعدم وجود مركب التوافق النسيجي I على سطح الميكروب.

١٢- رجل يبلغ من العمر ٤٥ عاما ذهب لعيادة مرض فيروس نقص المناعة وهو يشكو من تعرق ليليأحمى وسعال وقد تم تشخيص مرض الدرن (السل) لديه. ماهي عناصر الجهاز المناعي التي غالبا ما تكون مسؤولة عن التخلص من هذا الميكروب الخلوي:

أ) خلايا "ت" ٨ الفاتكة.

ب) القلوبين المناعي أ الإفرازي.

ج) خلايا "ت" ٤ والخلايا البلعمية الكبيرة.

د) القلوبين المناعي "ج" وبروتينات المتممة.

هـ) القلوبين المناعي "ج" والخلايا الحمضية.

١٣- رجل يبلغ من العمر ٣٠ عاما أصيب بفطر المبيضات البيض في الأغشية المخاطية في الفم. ماهي الحالة المرضية التي يمكن الاشتباه فيها:

أ) مرض المعاقد المناعية.

ب) مرض الهيموفيليا.

ج) قصور خلايا "ب" والقلوبينات المناعية.

د) قصور إفراز القلوبين المناعي "أ" الثنائي.

هـ) قصور الاستجابات المناعية الخلوية.

١٤- امرأة تبلغ من العمر ٦٥ عاما أعطيت لقاح المكورة الرئوية ويحتوي هذا اللقاح

على سكريات متعددة من المحافظ الخارجية لحوالي ٢٣ نوعاً من بكتيريا المكورة العقدية الرئوية. مانوع هذا اللقاح؟

أ) حي.

ب) موهن.

ج) ميت.

د) مستحضر.

هـ) مركب.

الفصل السابع

قصور المناعة

• قصور المناعة الأولى (الوراثي) • قصور المناعة الثانوي (المكتسب)

• وسائل علاجية

المقدمــة

إن تعدد الخلايا وتخصيص وظائفها والجزيئات والوظائف المختلفة التي يجب أن تعمل بتناسق لكي يؤدي الجهاز المناعي وظيفته مذهلة حقا. إن العديد من الخلايا والجزيئات يجب أن تهاجر وتتفاعل بدقة وهذه منظمة بطريقة محكمة تجعل فشل الجهاز المناعي غير وارد، ففي حالات نادرة ينهار الجهاز المناعي وبالملاحظة فهذه الحالات ليست بكثيرة الحدوث كما يتوقع، فالقصور في وظيفة جزء من الجهاز المناعي يتم تعويضها بطرق متعددة ومتوفرة في أجزاء أخرى. وكمثال لهذا النظام الذي يؤمن عدم حدوث فشل نجده في مستقبلات خلايا "ت" وخلايا "ب"، فهذه المستقبلات تم إنتاجها بطريقة عشوائية. وعليه فليس من الغريب أن تمر بعض مستضدات الميكروبات دون التعرف عليها بواسطة مستقبلات خلايا "ت" أو الأجسام المضادة (مستقبلات خلايا "ب"). ولكن التعرف على مستضد آخر على سطح الميكروب غالبا ما يكون

كافياً لحدوث حماية مناعية. وهنالك نظم أخرى تؤمن عدم حدوث فشل، فعلى سبيل المثال بعض الأجسام المضادة ضد ميكروب ربما لا تنشط جهاز المتممة أو إذا حدث تنشيط المتممة فربما يقاوم الجدار الخارجي للميكروب التحلل بواسطة المتممة. ولكن لم يفقد كل شيء بعدم تمكن الجسم المضاد من إحداث تحلل للميكروب بواسطة تنشيط المتممة لأن الجسم المضاد وعامل المتممة الثالث (م٣ب) تلتصق بالميكروب وبذلك تجعله هدف للتحطيم بتحفيز عملية البلعمة بالخلايا البلعمية. بالإضافة إلى ذلك يمكن للأجسام المضادة أن تعترض التصاق الميكروبات الممرضة بمستقبلات الجزيئات الضرورية. ولكن بالرغم من ذلك ففي بعض الأحيان يفشل الجهاز المناعي.

اختلال مكونات الجهاز المناعي التي تؤدي إلى قصور المناعة ليست بغير هامة. ويحدث قصور المناعة عن طريقين، قصور المناعة الأولى وهذا يكون نتيجة علة تكوينية وغالبا جينيه في طبيعتها ولكن في بعض الأحيان نتيجة خطأ عشوائي في المراحل الأولية من التطور. وحوالي أكثر من ١٠٠ نوع من حالات قصور المناعة الأولى نادرة الحدوث ولكن في حقيقة الأمر بعضها شائع. وعلى سبيل المثال قصور القلوبين المناعي "أ" يحدث في حوالي اثنين من كل ١٠٠٠ شخص. بعض الأنواع الأخرى من قصور المناعة الأولى أقل حدوثا بمعدل ١ إلى ١٠ من كل ١٠٠ ألف شخص. ولكن نسبة لوجود عدة أنواع من حالات قصور المناعة الأولى فإذا أخذت مع بعضها كمجموعة فإنها تكون مشكلة صحية هامة، فهي تحدث بمعدلات يمكن مقارنتها بسرطان الدم (اللوكيميا) والليمفوما في الأطفال وأكثر بأربعة مرات من حالات التليف الرئوي الحويصلي.

قصور المناعة الثانوي يتميز بانخفاض الوظائف المناعية والذي يحدث نتيجة أسباب بيئية مثل الالتهابات الميكروبية، العلاج بالعقاقير، السرطان وسوء التغذية. الأشخاص المصابين أكثر عرضة للإصابة بالالتهابات الميكروبية بالمقارنة مع الأصحاء وربما تكون هنالك أعراض جانبية مصحوبة بقصور المناعة الثانوي. واعتمادا على نوعية القصور فهنالك عدة طرق علاجية تؤدي إلى استعادة وظائف الجهاز المناعي جزئيا أو كليا.

ويمكن التعرف على حالات قصور المناعة بعدد من الظواهر، بعضها عام في معظم

حالات قصور المناعة وبعضها مصحوب بحالات مرضية معينة والبعض يكون ظاهرة في نوع واحد.

الظواهر العامة في كل حالات قصور المناعة هي:

- الالتهابات الميكروبية المزمنة.
- الالتهابات الميكروبية المتكررة.
- التخلص غير المكتمل من الميكروب الممرض.
- الإصابة بالتهابات ميكروبية غير عادية (مثلا الإصابة بالفطريات).
- الاستجابة غير المكتملة للعلاج بالمضادات الحيوية.

الظواهر العامة في عدة حالات من قصور المناعة تضم

- الطفح الجلدي (قصور المناعة الحاد المركب).
- فشل المواليد في اكتساب الوزن الطبيعي فشل البقاء (قصور المناعة الحاد المركب، متلازمة اللمفاريات الخالية، قصور مستقبل الإنترفيرون قاما).
- تضخم الكبد والطحال. (قصور المناعة العام المتغير، قصور مستقبل الإنترفيرون قاما).
- الإسهال نتيجة التهابات ميكروبية بالجهاز الهضمي.(قصور المناعة العام المتغير، متلازمة وسكوت الدرخ، انعدام القلوبينات المناعي الوراثي، قصور المناعة الحاد المركب).
- خراجات متكررة (قصور جزيئات الالتصاق في الكريات البيضاء).

الظواهر غير المناعية في قليل من أمراض قصور المناعة

- فقدان التوازن (أتاكسيا) والنزيف تحت الجلد (توسع الشعيرات الدموية، قصور المناعة، فقدان التوازن، والنزيف تحت).

• (متلازمة شيدياك هيقاشي).
• اختلال صفائح الدم (نقص صفائح الدم، متلازمة وسكوت ألدرخ).

قصور المناعة الأولى (الوراثي ، التخلقي)

يمكن تقسيم حالات قصور المناعة الأولى حسب نوع الأنسجة، الخلايا أو الجزيئات التي بها قصور، فالقصور ربما يصيب خط الليمفاويات (خلايا ت و ب مجتمعة) أو خلايا "ت" و خلايا "ب" كلاً على حدة أو خط إنتاج الخلايا البلعمية والخلايا الطبيعية القاتلة. بالإضافة إلى ذلك فاعتلال وظائف الغدة التوتية ربما يؤثر على تطور وظائف خلايا "ت" التي ربما تبدو طبيعية. عدة خطوط خلايا مناعية ربما تتداخل لإحداث استجابة مناعية خلطية أو استجابة مناعية خلوية ولذلك فإن قصور أي خط لتطور الخلايا ربما يؤدي إلى القصور في عدة أنواع من الاستجابات المناعية.

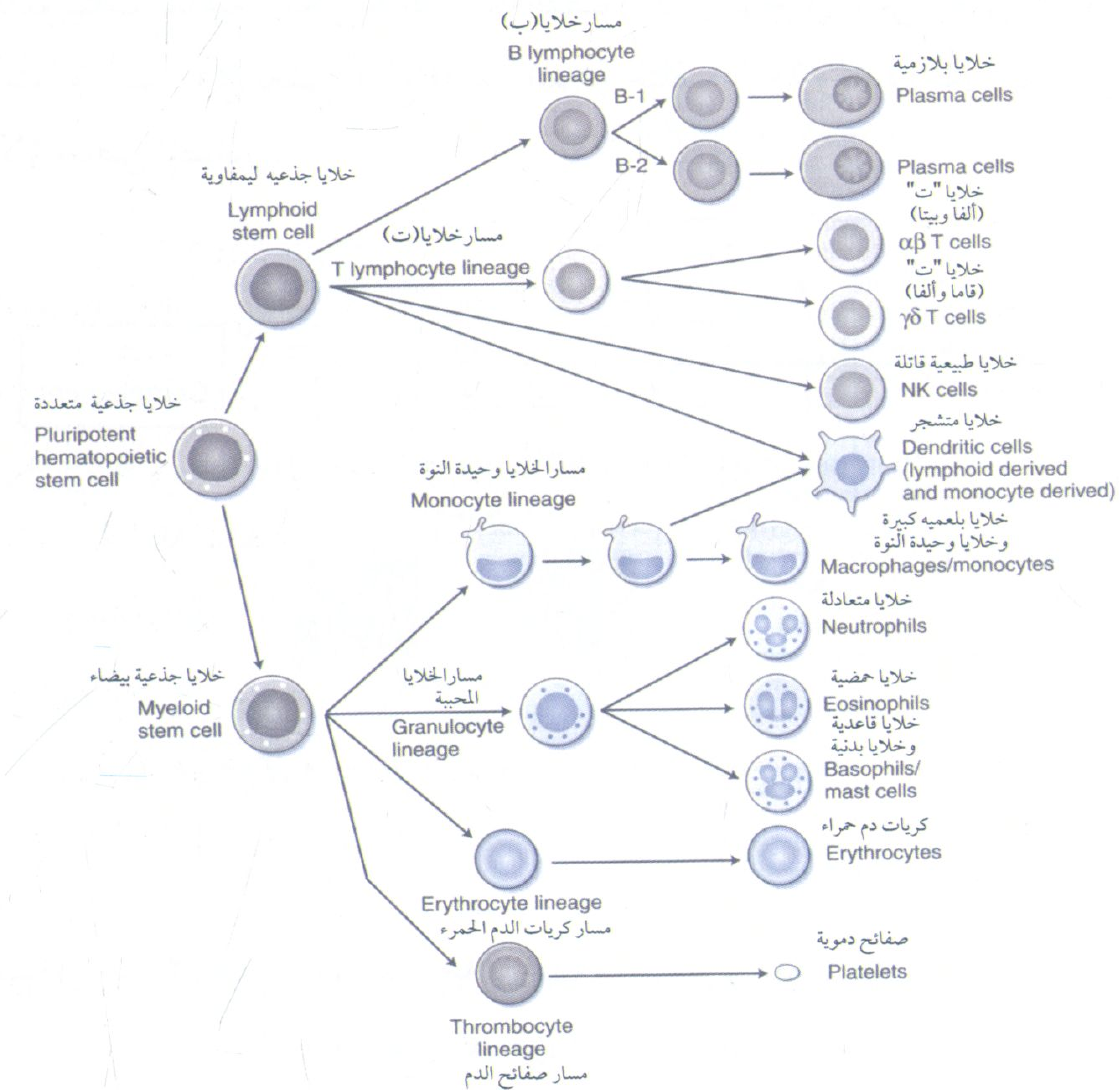
وسنتعرض بالتفصيل للقصور في كل مجموعة ونذكر بعض الأمراض التي تمثل ذلك القصور.

يؤثرالاعتلال في الجينات الوراثية (متواتر أو سائد) يؤثر على الذكور والإناث. ولكن الاعتلال في جينات الكروموسوم تنتقل بهذه الصفة وغالبا ما تؤثر على الذكور. الإناث ينقلن الجين المعتل، ولكن وجود كروموسوم طبيعي يغطي على الكروموسوم المعتل، ولذلك فالذكور الذين يورثون الجين المعتل من أمهاتهم تبدو عليهم آثار العلة.

اختلال الخلايا الجذعية

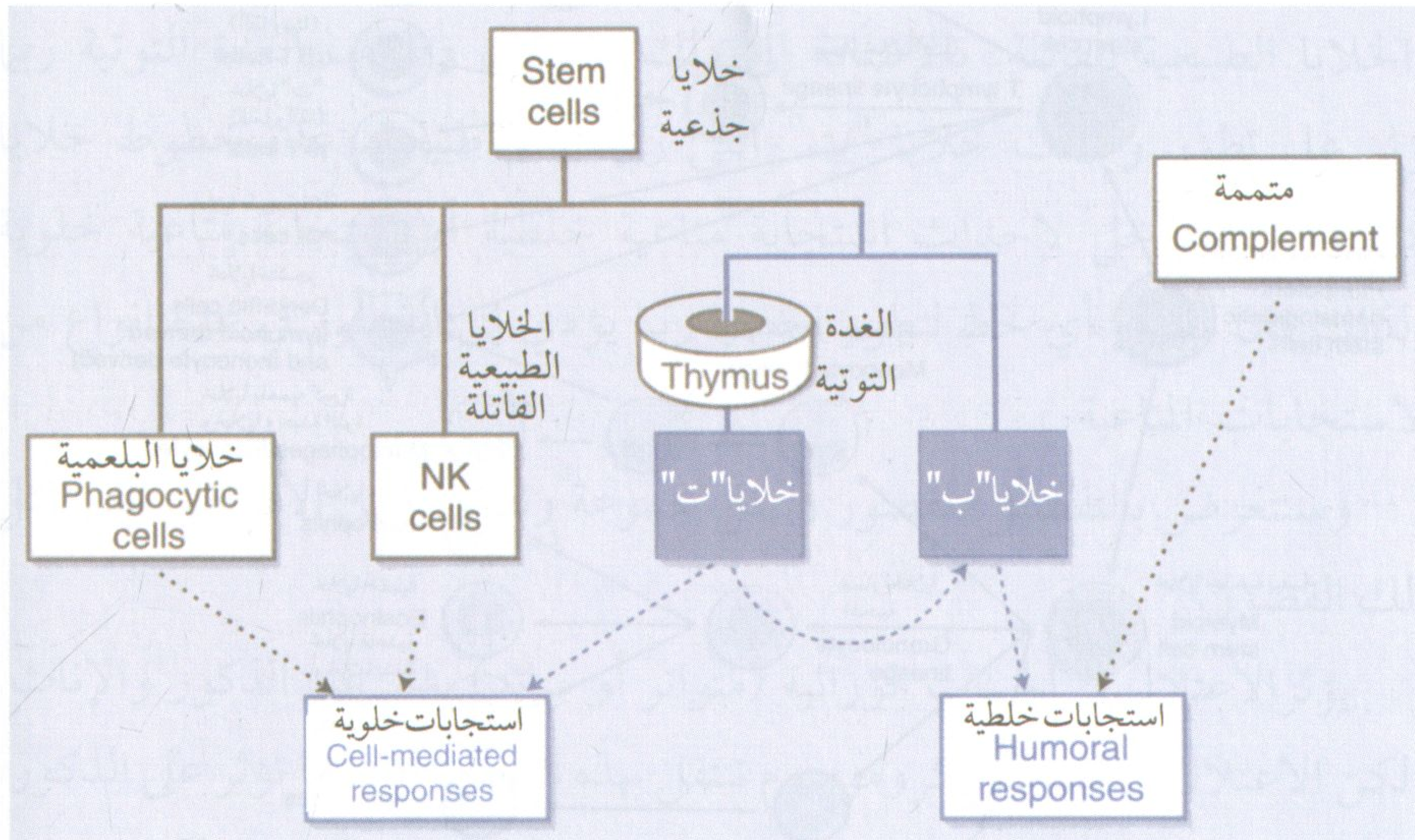
الخلية الأولية الجذعية التي تولد الخلايا البيضاء المحببة، كريات الدم الحمراء، الخلايا وحيدة النواة، صفائح الدم وخط إنتاج الخلايا الليمفاوية مصدرها في الجين منطقة الأورطة الغدد التناسلية والبولية والتي تهاجر في مراحل التطور إلى الكبد في الجين ثم إلى النخاع العظمي بعد الولادة. ولأن لها إمكانية إنتاج كل أنواع خلايا الدم فتسمى الخلية الجذعية متعددة الإمكانات، فهذه الخلية الأساسية تعطي خمس خلايا

جذعية محددة تولد كل منها أحد أنواع خلايا الدم المختلفة. (الشكل رقم١ , ٧) فالخلايا الجذعية الليمفاوية تولد خلايا "ت" وخلايا "ب". وكما تم ذكره في (الفصل الخامس) فخط تطور خلايا "ب-٢" يبقى داخل النخاع العظمي، بينما يتكاثر خط خلايا "ب-١" في تجويف البريتون وخط خلايا "ت" في الغدة التوتية.



الشكل رقم(١ , ٧). الخلايا الجذعية ومساراتها. الخلاية الجذعية من النخاع العظمي هي مصدر الخلايا الليمفاوية (خلايا «ت»، خلايا «ب»، الخلايا الطبيعية القاتلة والخلايا المتشجرة) والصفائح الدموية والخلايا وحيدة النواة (الخلايا وحيدة النواة، الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا المتشجرة) الخلايا المحببة (الخلايا المتعادلة، الخلايا الحمضية، الخلايا القاعدية والخلايا البدينة) وكريات الدم الحمراء.

فاختلال الخلايا الجذعية الليمفاوية يؤدي إلى خلل وظائف خلايا "ت" (الشكل رقم٢ ,٧) وخلايا "ب". وهنالك العديد من الأمراض تنتج من هذا الاختلال وتنعكس في أعداد أو وظائف الخلايا الليمفاوية أو كليهما، فالوظائف الخلوية مثل التحلل بواسطة المناعة الخلوية والحساسية المتأخرة تكون منخفضة وكذلك إنتاج القلوبينات المناعية. ولكن تختلف آثار القصور الذي ينتج في نوعي الخلايا الليمفاوية "ت" و "ب". وفي بعض أنواع قصور المناعة تختلف درجة وحدة الخلل الوظيفي بين الأشخاص المصابين.



الشكل رقم(٢ ,٧). قصور مسار خلايا «ت» و»ب» يؤثر على الاستجابات المناعية الخلوية والخلطية. القصور في تطور الخلايا يؤثر على وظائفها.

والمثال الواضح لأمراض الخلايا الجذعية الليمفاوية هو قصور المناعة المركب الحاد. وهذا القصور يتكون من مجموعة من الأمراض ذات مسببات مختلفة ولكن عاقبتها واحدة. (الجدول رقم١ ,٧) وهنالك اعتلالات جينية وراثية تصيب الكروموسوم x أو تصيب الصبغ الوراثى تؤدي لقصور المناعة المركب الحاد. وهذه مرتبطة بجينات تكوين

بعض الإنزيمات (راق-١ و راق-٢) وهذه مهمة في إعادة ترتيب الكروموسومات التي تركب القلوبينات المناعية و مستقبلات خلايا "ت". بعض الاختلالات وجدت في مستقبلات محفزات الخلايا (م.خ) (السايتوكاينز) في جزيئات تتعلق بالإرشادات اللازمة لتنشيط خلايا "ت" عند ارتباطها عبر المستقبلات بالمستضد. في بعض الحالات تنتج عن هذه الاعتلالات آثار واسعة نسبة لارتباطها بعدة مستقبلات لمحفزات الخلايا (السايتوكاينز) (مثل سلسلة "قاما سي" التي تكون جزءاً من المستقبلات للمحفزات م.خ-٢ ، م.خ-٤، م.خ-٧، م.خ-٩ و م.خ-١٥).

الجدول رقم (١ ,٧). أمراض قصور المناعة الأولية الناتجة من الخلايا الجذعية.

المرض	الوراثة	المسبب الجزيئي	العواقب
قصور المناعة المركب الحاد	AR	قصور في ارتباط الجين المنشط راك-١ أو راك ٢	- عدم القدرة على ترتيب الحمض النووي لإنتاج الجزء المتغير من القلوبنات المناعية ومستقبل خلايا (ت) - نقصان أو عدم وجود خلايا (ب) والقلوبنات المناعية. -قابلية عالية للعدوى.
		قصور في جين سلسلة قاما في المستقبل العام (الصبغة الوراثية X)	- قصور في مستقبلات مستحثات الخلايا١، ٤، ٧، ٩، ١٥ - نقصان القلوبينات المناعية وخلايا (ت). - أعداد طبيعية أو مرتفعة لخلايا (ب) قابلية عالية للعدوى.
		قصور في جين جاك ٣- (الصبغة الوراثية ١٩)	- قصور في الإشارات داخل الخلية. - انخفاض القلوبينات المناعية وخلايا (ت) - أعداد طبيعية أو مرتفعة لخلايا (ب) - قابلية عالية للعدوى.

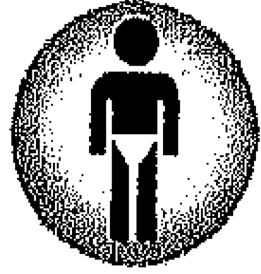
تابع الجدول رقم (١ , ٧).

المرض	الوراثة	المسبب الجزيئي	العواقب
قصور الإنزيم أدينوسين دي أمينز (ADA)		قصور في جين الإنزيم أدينوسين دي أمينيز (الصبغة الوراثية ١٤)	قصور أيض البيورين. انخفاض تعداد خلايا (ت) و (ب) لتجمع مواد سامة. - قصور وظائف خلايا (ت) و (ب). - انخفاض تركيز القلوبينات المناعية. - قابلية عالية للعدوى.
قصور الإنزيم بيورين نيوكليوسايد فوسفوريليز PNP)	AR	قصور في جين الإنزيم (PNP) (الصبغة الوراثية ١٤)	- قصور أيض البيورين. -نقصان أعداد خلايا (ت) لتأثرها بالشحوم أكثر من خلايا (ب). - نقصان القلوبينات المناعية لفقدان خلايا (ت) المساعدة. -قابلية عالية للعدوى.
قصور المناعة المصحوب باضطراب التوازن واتساع الشعيرات الدموية		قصور جين إنزيم البروتين كاينيز اعتلال ترميم الحمض النووي (الصبغة الوراثية ١١)	أعراض وعلامات متغيرة للمرض تضم اضطراب في التوازن واتساع الشعيرات الدموية. القصور المناعي يشمل نقصان تعداد ووظائف خلايا (ت) نقصان القلوبينات المناعية (ج أو ي) خلايا (ب) ربما تكون طبيعية. إنتاج أجسام مضادة ذاتية. قابلية عالية للعدوى غالباً. التهاب الجيوب الأنفية والجهاز التنفسي.

تابع الجدول رقم (١ ,٧).

المرض	الوراثة	المسبب الجزيئي	العواقب
متلازمة ويسكوت ألدريخ		قصور في بروتين متلازمة ويسكوت ألدريخ (الصبغة الوراثية X)	تظهر عند الولادة أو في بداية فترة الطفولة. نقصان تعداد خلايا (ت) و (ب) ووظائفها. نقصان القلوبينات المناعية. نقصان الصفائح الدموية. قابلية عالية للعدوى ولا سيما بالمكورات العنقودية.

بعض الاعتلالات تؤثر على خلايا "ت" بصورة مختلفة من خلايا "ب"، فعلى سبيل المثال نقص إنزيم البيورين فوسفوريليز يؤدي لتكدس أيض سام يؤثر على وظائف خلايا "ت" دونما أثر على خلايا "ب". بينما يؤدي نقص إنزيم أدينوسين دى أمينيز إلى تكدس أيض سام يؤثر بصورة حادة على خلايا "ت" وخلايا "ب" معا.(الجدول رقم١ ,٧).



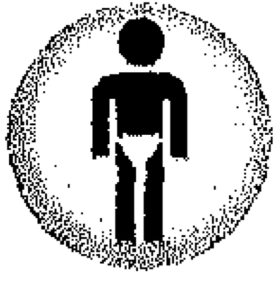
(حالة مريض ١ ,٧)

دانيال.هـ. طفل يبلغ من العمر ٥ أشهر يعاني من إسهال دموي ونزيف تحت الجلد لعدة أيام. وقد كان يعاني من الإكزيما منذ ولادته وقد أصيب بالتهاب رئوي مرتين نتيجة الإصابة بالمكورات العقدية الرئوية. الكشف السريري أظهر طفل معتل الصحة مع وجود أكزيما ونزف تحت الجلد في فروة الرأس والوجه والفخذين. أوضح فحص الدم انخفاض في تعداد صفائح الدم وانخفاض طفيف في خضاب الدم وتعداد كريات الدم البيضاء.

س) ما هي الاختلالات المناعية التي يمكن أن تكون مسببة لهذه الحالة؟

ج) هذا الطفل يعاني من متلازمة وسكوت ألدريخ وهي حالة ناتجة عن علة مرتبطة بالكروموسوم X وتضم انخفاضاً في تعداد الصفائح الدموية مع صغر في

حجمها، إكزيما والتهابات ميكروبية متكررة في العام الأول من العمر. بالإضافة إلى ذلك ربما يكون لدى المصابين إسهال دموي وتخدشات جلدية. العلاج العاجل لهذا المريض هو إعطاؤه نقل صفائح دموية. زراعة النخاع العظمي تعدل الصفائح الدموية و الاضطرابات المناعية.



(حالة مريض ٢ , ٧).

إستيفن.م. مولود عمره شهران يعاني من إسهال مستمر وأعراض إصابة بميكروب المتكيسة الرئوية (كاريني) وطفح بالفم نتيجة التهاب فطري بالمبيضات البيض. وزنه دون المتوسط وأثبت فحص الحمض النووي عدم وجود فيروس نقص المناعة.

س) ماهي الاختلالات المناعية التي يمكن أن تكون مسببة لهذه الحاله؟

ج) هذا المولود غالبا ما يعاني من قصور المناعة المشترك الحاد. والأشخاص المصابين بهذه الحالة تظهر عليهم الأعراض في الشهور الأولى من العمر. وفي العادة يصابو بأمراض ميكروبية ناتجة عن عدم وجود خلايا "ت" مثل الالتهابات الفطرية والميكروبات الانتهازية مثل المتكيسة الرئوية الجؤجؤية.

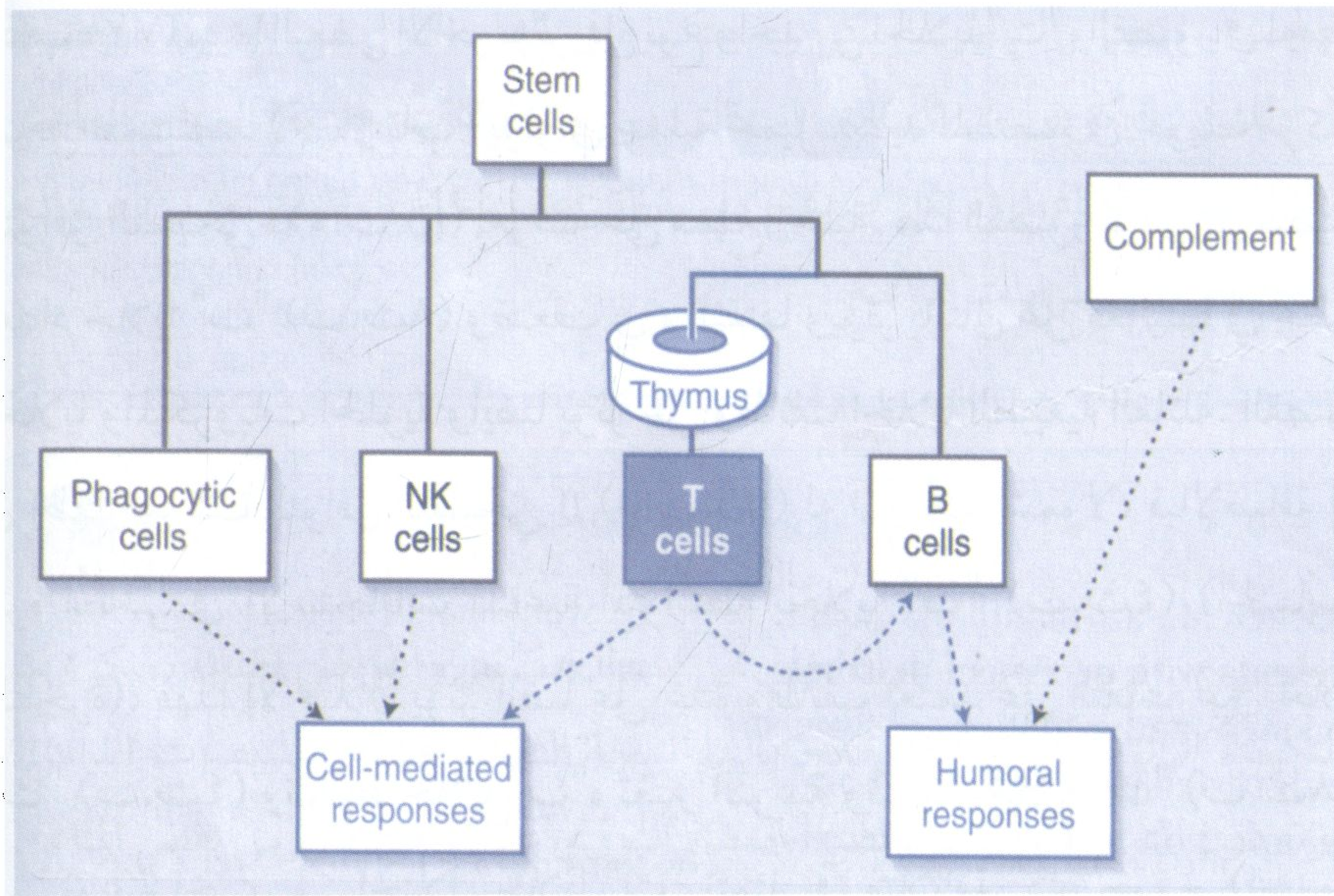
اختلال خلايا "ت"

القصور المناعي الأولي المتعلق بخلايا "ت" يحدث نتيجة لاختلال في عدد خلايا "ت" أو في وظائفها. ونسبة لأهمية خلايا "ت" في تنشيط خلايا "ب" ولاحقا في تغيير النوعية فهذه الاختلالات تؤدي إلى اختلال تعداد خلايا "ب" ومستوى القلوبينات المناعية. (الشكل رقم ٣ , ٧).

عدة أمراض موضحة في (الجدول رقم٢ , ٧) بعضها يؤثر على كلتا خلايا "ت" (ب.ت.٤) وخلايا "ت" (ب.ت.٨) (على سبيل المثال قصور ب.ت٣ وجين الإنزيم

(ذاب-٧٠)، بينما البعض الآخر يؤثر على نوع واحد من الخلايا "ت". القصور في الجهاز الناقل للمستضد (جهاز تاب) يؤثر في عملية تحميل ببتايد المستضد في تجويف مركب التوافق النسيجي I (م.ت.نI) لعرضه على سطح الخلية. هذا القصور يؤدي إلى نقصان تعداد خلايا "ت" (ب.ت٨) وضعف في وظيفتها ويؤثر بالتالي على فعاليتها في تحطيم الخلايا والميكروبات الخلوية وأيضا يؤثر على وظائف الخلايا الطبيعية القاتلة. القصور في إظهار مركب التوافق النسيجي II (م.ت.نII) له آثار أكثر شمولا، فبالإضافة إلى أثره المباشر في الاستجابات المناعية المتواسطة بخلايا "ت" (ب.ت٤) (الحساسية المتأخرة)، فهذا الاختلال يؤثر أيضاً على عدة وظائف تعتمد على التفاعل بين خلايا "ت" (ب.ت٤) وتنشيط خلايا "ب"، تغيير النوعية وتنشيط خلايا "ت" (ب.ت٨).

نوعية أخرى من إختلال خلايا "ت" تتمثل في متلازمة "دي.جورج"(الجدول رقم٢ ,٧) في هذا المرض لا توجد علة في مسار إنتاج خلايا "ت" من النخاع العظمي. ولكن قصور نمو الغدة التوتية يؤدي إلى عدم إمكانية هذا العضو في القيام بالخطوات اللازمة لتطوير خلايا "ت" المهاجرة إليه. وسبب القصور اعتلال جيني في تطور الخلايا التي تنشأ من الجيب البلعومي الثالث الذي يضم أنسجة الغدة التوتية. ويختلف مجال القصور ولكنه يؤدي إلى نقصان في عدد خلايا "ت" ووظائفها مما ينتج عن ذلك انخفاض في الاستجابات المناعية الخلوية واستجابات خلايا "ب" التي تعتمد على التفاعل مع خلايا "ت". واتضح حديثا أن معظم المصابين بمتلازمة دي جورج لديهم اعتلال في الكروموسوم ٢٢وإن كان لم يتم التعرف على الجينات بعد. ويؤدي اعتلال تطور الجيب البلعومي الثالث إلى علة في الأورطة والوجه والفك والغدة الجاردرقية (تؤدي إلى اضطراب في أيض الكالسيوم) ونتيجة لذلك يتم اكتشاف هذا القصور عند الولادة قبل الفترة (٦أشهر من العمر) التي تظهر فيها معظم أعراض القصور المناعي.



الشكل رقم(٣, ٧). القصور في مسار خلايا «ت» يؤثر على الاستجابات المناعية الخلوية والخلطية. اعتلال خلايا «ت» يؤثر على المناعة الخلوية التي تشمل وظائف خلايا «ت» و»ب» وذلك لتأثير خلايا «ت» المنظمة على استجابات خلايا «ب».

الجدول رقم (٢, ٧). أمراض قصور المناعة الأولية الناتجة من اعتلال خلايا (ت)..

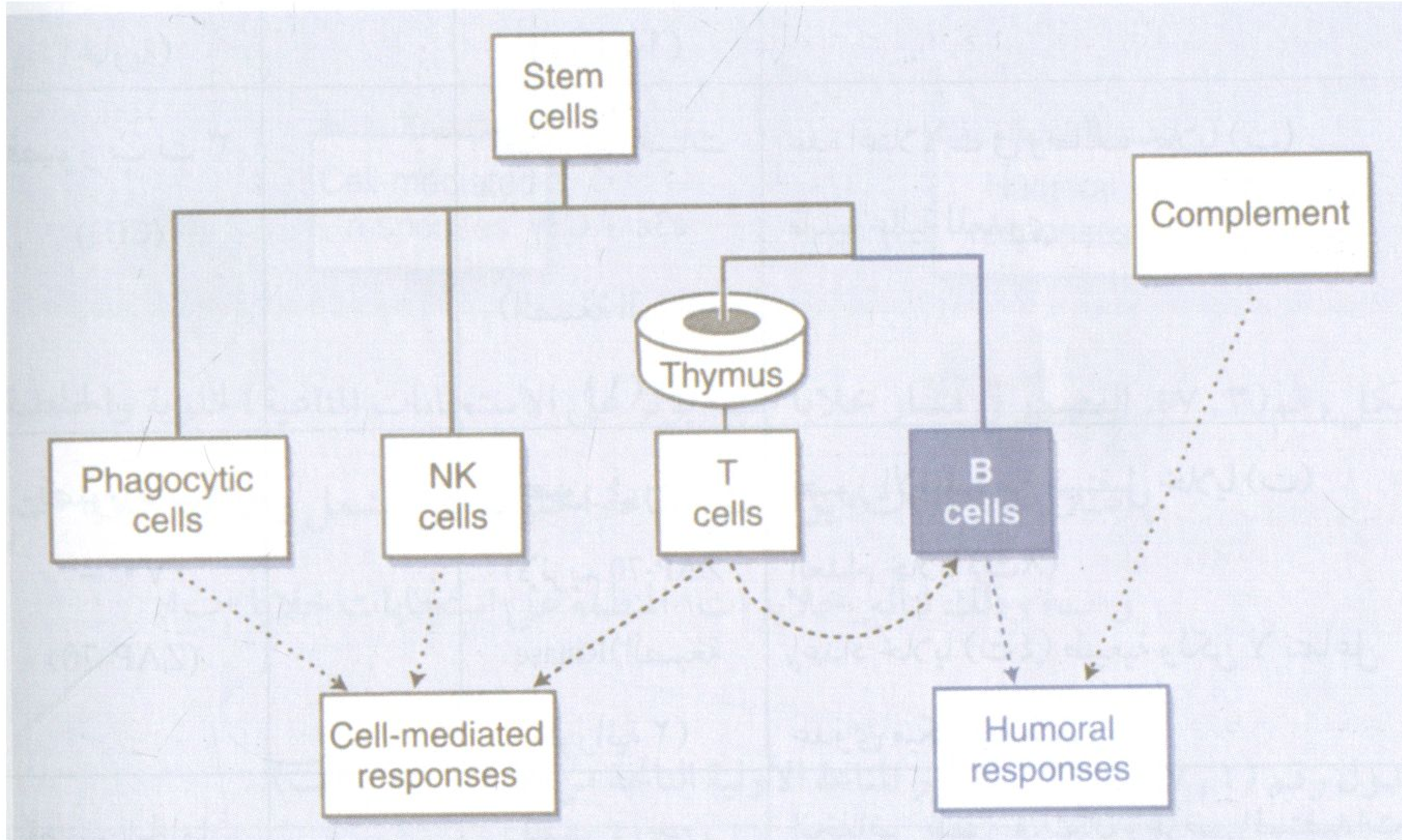
المرض	الوراثة	المسبب الجزيئي	العواقب
قصور الإنزيم بيورين نيوكليوسايد فوسفوريليز (PNP)	AR	قصور في جين الإنزيم (PNP) الصفة الوراثية ١٤)	قصور أيض البيورين انخفاض أعداد خلايا (ت) تدريجياً (تتأثر بالشحوم أكثر من خلايا (ب)) انخفاض تركيز القلوبينات المناعية لفقدان خلايا (ت) المساعدة. قابلية عالية للعدوى.

تابع الجدول رقم (٢, ٧).

العواقب	المسبب الجزيئي	الوراثة	المرض
قصور في الإشارات داخل الخلية نقصان أعداد خلايا (ت) انخفاض القلوبينات المناعية لفقدان خلايا (ت) المساعدة قابلية عالية للعدوى.	قصور في الجين CIITA (الصبغة الوراثية ١٦) أو قصور في الجين REX05 (الصبغة الوراثية ١)		قصور مركب التوافق النسيجي II (م.ت.ن II) (متلازمة الخلايا الليمفاوية الخاوية)
عدة اعتلالات في وظائف خلايا (ت) قابلية عالية للعدوى	قصور في الجينات C3γ أو c3ε (الصبغة الوراثية ١١)		قصور ب ت ٣ (CD3)
قصور الإشارة من مستقبل خلايا (ت) انعدام خلايا (ت٨) إعداد خلايا (ت٤) طبيعية ولكن لا تتفاعل عدوى ميكروبية متكررة.	قصور في جين الإنزيم ZAP-70 Rinase(الصبغة الوراثية ٢)		قصور ذاب – ٧٠ (ZAP-70)
انخفاض ظهور م.ت.ن وعرض المستضدات. انخفاض أعداد خلايا (ت٨) زيادة قابلية العدوى الفيروسية والبكتيرية	قصور في جين (TAP-2)(الصبغة الوراثية ٦)		قصور الحامل المصاحب لعرض المستضد
انخفاض أعداد خلايا (ت) ووظائفها اعتلال في تطور الغدة الجاردرقية واللهاة والأورطة وأيض الكالسيوم عدة درجات من القصور المناعي عدة تغييرات في تركيز القلوبينات المناعية قابلية عالية للعدوى	قصور نمو الغدة التوتية لاعتلال في تطور القوس الثالث والرابع في الأجنة (الصبغة الوراثية ٢٢)		متلازمة دي جورج

اختلال خلايا "ب"

معظم الأمراض الجينية المورثة التي تؤثر على خلايا "ب" وعلى تكوين جزيئات القلوبينات المناعية قد تم التعرف عليها.(الشكل رقم ٤ ,٧) هذا الاختلال يمثل ٨٠٪ أو أكثر من حالات القصور المناعي. وكلها تؤثر على مستويات القلوبينات المناعية ولكن ليس بالضرورة على تعداد خلايا "ب". بعض الأمراض تؤثر على كل أنواع القلوبينات المناعية بينما البعض الآخر يؤثر على نوع واحد أو بعض أنواع القلوبينات المناعية. (الجدول رقم٣ ,٧) وتكون وظائف خلايا "ت" طبيعية لدى هؤلاء الأشخاص.



الشكل رقم(٤ ,٧). القصور في مسار خلايا «ب» يؤثر على الاستجابات الخلطية. اعتلال خلايا «ب» يؤثر على الاستجابات المناعية الخلطية. وذلك عبر تغيير في أعداد ووظائف خلايا «ب». بالإضافة إلى إنتاج القلوبينات المناعية. تكون وظائف وأعداد خلايا «ت» طبيعية.

مرض بروتون (عديم القلوبينات المناعية):

وهذا قصور متواتر مرتبط بالكروموسومX وهو مثال صارخ لاعتلال خلايا "ب". ويرجع السبب لقصور في جين إنزيم بروتون تايروسين كاينيز (ب.ت.ك) الذي

يلعب دورا هاما في تطور خلايا "ب" نتيجة لذلك نجد قليلاً من خلايا "ب" مع نقصان في كل أنواع القلوبينات المناعية. بنفس الصورة فإن هنالك اعتلالات جينية مرتبطة بالأتوسومز تؤدي لقصور في خلايا "ب" وأنواع متعددة من عدم وجود قلوبينات مناعية.

الجدول رقم (٣,٧). أمراض قصور المناعة الأولية الناتجة من اعتـلال خلايا (ب) والقلوبينات المناعيـة.

المرض	الوراثة	المسبب الجزيئي	العواقب
مرض بروتون انعدام القلوبينات المناعية.		قصور جين الإنزيم (BTK) (الصبغة الوراثية X)	انحفاض حاد في القلوبينات المناعية وأعداد خلايا (ب) زيادة قابلية العدوى بالبكتيريا التي بها محافظ (المستدمية النزلية المكورات العنقودية والعقدية).
إقصاء جينات السلاسل الثقيلة في القلوبينات المناعية		إقصاء جينات السلاسل الثقيلة (الصبغة الوراثية ١٤)	انعدم بعض أنواع القوبينات غالباً ما يتأثر القلوبين المناعي (ج) نقصان أعداد خلايا (ب) زيادة قابلية العدوى والذين يعتقدون القلوبين المناعي ج١ يعانون من عدوى قيمية.
قصور سلسلة (كابا)		تحور في جينات سلسلة كابا (الصبغة الوراثية ٢)	نقصان أو انعدام قلوبينات مناعية تحتوي على سلاسل كابا.
قصور مناعي مع فرط القولبين المناعي (م)		قصور في جين ب ت ١٥٤ (ب ت ٤٠) (الصبغة الوراثية ٣)	– عدم قدرة خلايا (ب) لتغيير النوع أو إحداث تحور مفرط في السومات. ازدياد تركيز القلوبين المناعي (م) انخفاض أو انعدام القلوبينات المناعية جو أو ي ٧٠٪ من الحالات مرتبط بالصبغة الوراثية X قابلية عالية للعدوى المتقيحة.

تابع الجدول رقم (٣, ٧).

المرض	الوراثة	المسبب الجزيئي	العواقب
قصور المناعة الشائع المتغير (CVID)	عدة أنواع	غير معروف	أعراض متعددة عدة أنواع من القلوبينات المناعية منخفضة أو معدومة قابلية عالية للعدوى المتقيحة
قصور القلوبين المناعي (أ)	عدة أنواع	عدة اعتلالات	انخفاض أو انعدام خلايا (ب) التي تنتج القلوبين المناعي (أ) انخفاض تركيز القلوبين المناعي أ من المصل غالبا ما تكون مصحوبة بأعراض حساسية أو مناعة ذاتية. يحدث من حوالي ١-٢٪ من كل ١٠٠٠ شخص مما يجعله من أنواع القصور الشائعة. عدوى بكتيرية متقيحة ومتكررة لدى الذين لديهم نقص في القلوبين المناعي ج٢
انعدام القلوبينات		تحور في عدة جينات في مراحل التطور الأولي	فشل في المراحل الأولية في تطور خلايا (ب) قابلية عالية للعدوى.

يعتمد تنشيط خلايا "ب" جزئيا على تفاعله مع خلايا "ت"٤ المساعدة. يتم هذا التفاعل عبر باقة التمييز ٤٠ (ب.ت.٤) على خلايا "ت" وارتباطها مع باقة التمييز ١٥٤ (مقابل باقة التمييز ٤٠) على سطح خلايا "ب". اعتلال الجين المنوط بإنتاج مقابل باقة التمييز ٤٠ على سطح خلايا "ب" يحد من إمكانيتها في الاستجابة للإشارات الصادرة من هذا المسار وبالتالي عدم تمكنها من إحداث التغيير النوعي. ونتيجة لذلك فالأشخاص المصابون بهذه العلة يمكنهم إنتاج القلوبين المناعي م (ق.م.م) ولكنهم

يفتقرون إلى خلايا "ب" التي يمكنها إنتاج القلوبينات المناعية (ق.م.ج) و (ق.م.أ) و (ق.م.ي).

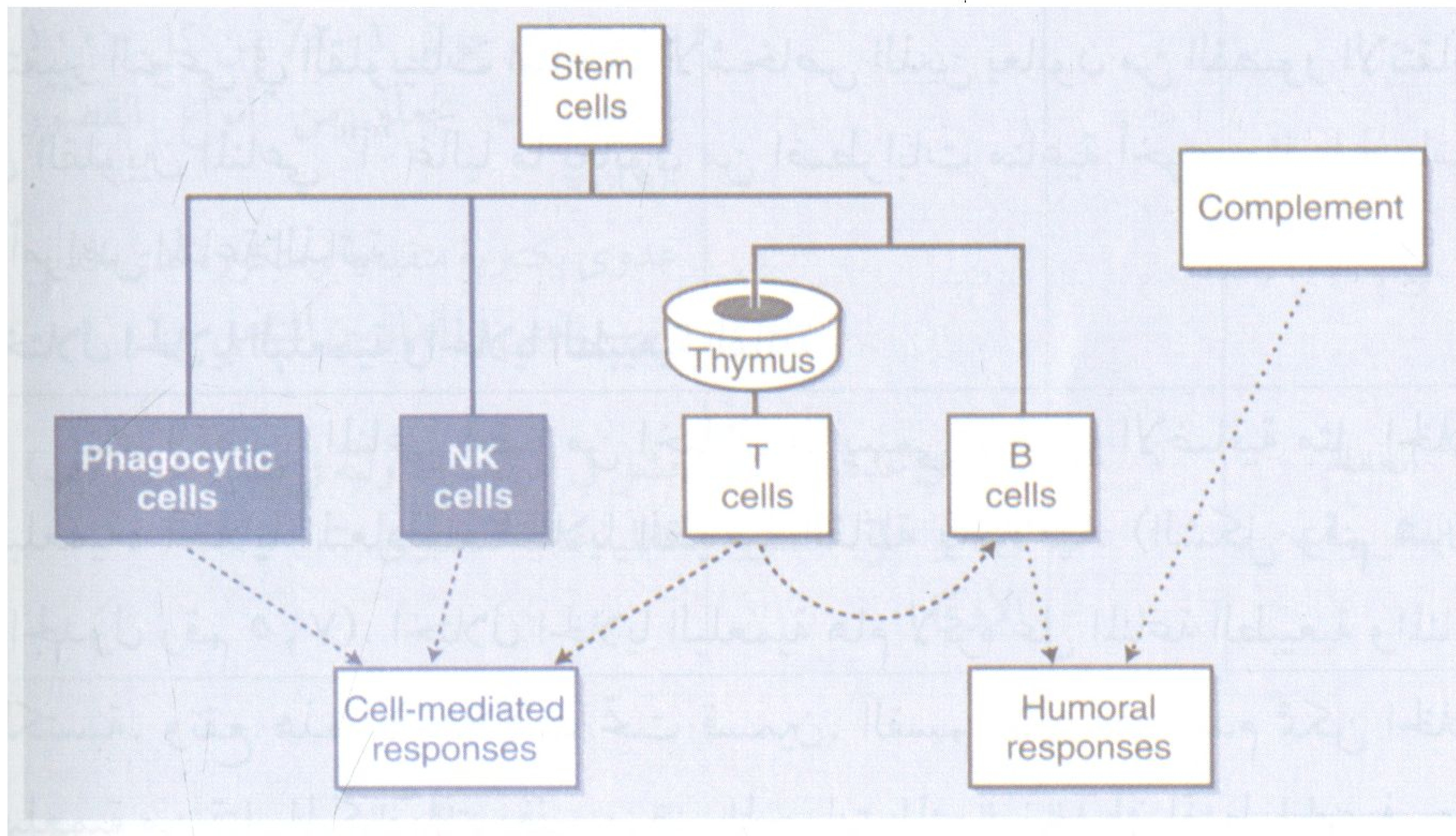
بالإضافة إلى هذه الأمراض الجينية التي تؤثر على تطور ونشاط خلايا "ب"، بعض أنواع القصور المناعي تنتج من اعتلال في الجينات المنوطة بإنتاج السلاسل الخفيفة والثقيلة للقلوبينات المناعية (الجدول رقم ٣, ٧). وفي الحالات المرتبطة بالسلاسل الثقيلة فالجينات الثابتة المتأثرة تحدد نوعية القلوبينات المناعية التي يمكن إنتاجها.

واحد من هذه الأمراض يشمل نوعاً واحداً من القلوبينات المناعية. قصور القلوبين المناعي أ (ق.م.أ) الانتقائي وهذا أكثر أنواع القصور المناعي شيوعا بمعدل حدوث يقدر بحوالي ١ إلى ٢ في كل ألف شخص. عدة اعتلالات جينية تؤدي لهذا القصور وهنالك اعتقاد بأن السبب هو فشل خلايا "ت" في إرسال إشارات لإحداث التغيير النوعي في القلوبينات المناعية. الأشخاص الذين يعانون من القصور الانتقائي في القلوبين المناعي "أ" غالبا ما يعانون من اضطرابات مناعية أخرى مثل الحساسية وأمراض المناعة الذاتية.

اختلال الخلايا البلعمية والخلايا الطبيعية القاتلة

ينشأ القصور المناعي أيضا من اختلال ما يسمى بالخلايا الإضافية مثل الخلايا البلعمية، الخلايا المتعادلة ، الخلايا الطبيعية القاتلة وخلافها. (الشكل رقم ٥, ٧، والجدول رقم ٥, ٧). اختلال الخلايا البلعمية هام لأثره على المناعة الطبيعية والمناعة المكتسبة. وتقع هذه الاختلالات تحت قسمين. القسم الأول هو عدم تمكن الخلايا البلعمية من قتل الميكروبات، ففي مرض المحببات المزمن نجد أن اضطرابات في عدة جينات تؤدي إلى قصور في الإنزيمات وجزيئات أخرى قاتلة للميكروبات. (مثلاً جزيئات الأوكسجين السامة) وبالتالي لا يتم قتل الميكروبات بصورة فعالة. وعلى النقيض من ذلك فنجد في متلازمة "شيدباك هيقاشي" أن هذه الجزيئات المحطمة للميكروبات طبيعية في الأشخاص المصابين ولكن تكمن العلة في عدم إمكانية التحام الأجسام الحالة (لايسوسومز) المحتوية على المواد القاتلة مع الجيوب البلعمية المحتوية

على الميكروبات (فيقوسومز). وتبعاً لذلك تفشل الخلايا في قتل الميكروبات التي تم ابتلاعها. العلة في هذه الحويصلات تؤثر على وظائف أخرى مثل تكوين حبيبات الميلانين الضرورية لصبغة العيون و. وفي النهاية بعض الأشخاص لا يمكنهم إظهار مستقبلات ضرورية للاستجابة للإرشادات التي تنشط الخلايا البلعمية. فتنشيط الخلايا البلعمية ضروري لتمكين هذه الخلايا من القيام بوظيفتها ضد الميكروبات الممرضة (الفصل الرابع) وذلك عبر مستقبلات الميكروبات (المناعة الطبيعية) والإنترفيرون قاما الذي تنتجه خلايا "ت"٤ (المناعة المكتسبة). فقصور مستقبل الإنترفيرون قاما يجعل الأشخاص المصابين عرضه للالتهابات البكتيرية وذلك لعدم تمكنهم من إحداث استجابة حساسية متأخرة وهذه استجابه ضرورية لمهاجمة ميكروبات ممرضة مثل ميكروب المتفطرة السلية.



الشكل رقم(٥ , ٧). قصور الخلايا البلعمية والخلايا الطبيعية القاتلة يؤثر على الاستجابات المتواسطة بالخلايا. قصور الخلايا البلعمية يؤثر على المناعة الطبيعية والمكتسبة وذلك لعدم تمكنها من ابتلاع الميكروبات الممرضة وتحطيمها وتقديمها كمستضدات لخلايا «ت». اعتلال الخلايا الطبيعية القاتلة يؤثر على تمكنها في التخلص من العدوى الممرضة وتطور استجابات مناعية مكتسبة بخلايا «ت»١.

بعض الأمراض الأخرى تعود أسبابها لعدم تمكن الخلايا البيضاء من الإلتصاق بجدار الأوعية الدموية ومن ثم الهجرة من داخل الأوعية إلى الأنسجة المحيطة. هذه الإمكانية ضرورية لحركة الخلايا الليمفاوية، والخلايا المتعادلة والخلايا البلعمية لمناطق الالتهابات حيث تكون في اتصال مع الميكروبات الممرضة والخلايا والأنسجة المصابة. هذه الأمراض متمثلة في ما يعرف بقصور التصاق الخلايا وتكمن العلة في عدم وجود الجزيئات التي تمكن الخلايا البيضاء من التعرف والالتصاق بالجدار الداخلي للأوعية الدموية.

الجدول رقم (٤ ,٧). أمراض قصور المناعة الأولية الناتجة من الخلايا البيضاء عدا خلايا (ت) و (ب).

المرض	الوراثة	المسبب الجزيئي	العواقب
المرض الحبيبي المزمن (CGD)		قصور في السلسلة (91KDa) في سابتوكروم ب (الصبغة الوراثية X)	عدم القدرة على إنتاج السوبر أوكسايد لقتل الميكروبات تتأثر الخلايا البلعمية الكبيرة والسوبرأوكسايد ازدياد قابلية العدوى خاصة الممكورات العنقودية والسلمونيلة
		عدة مواقع قصور في السلاسل (22KDa) أو (P47) أو (P67) في السايتوكروم ب (الصبغات الوراثية ١٦،٢١، ١،٧ وأخرى)	عدم القدرة على إنتاج السوبرأوكسايد لقتل الميكروبات تتأثر الخلايا البلعمية الكبيرة والعدلات ازدياد قابلية العدوى.
متلازمة شدياك هيقاشي		قصور التحام اللايسوسوم مع الفاقوسوم نتيجة لاعتلال الأغشية (الصبغة الوراثية ١)	عدم القدرة على قتل الميكروبات ، فقدان صبغة العيون و واعتلالات أخرى في الأغشية.نقصان تعداد خلايا (ت) والخلايا الطبيعية القاتلة ووظائفها.ازدياد قابلية العدوى.

تابع الجدول رقم (٤ , ٧).

المرض	الوراثة	المسبب الجزيئي	العواقب
قصور التصاق الكريات البيضاء		قصور ب ت١٨ وهو أحد الجزيئات اللاصقة (الصبغة الوراثية ٢١)	قصور في الخلايا البلعمية الكبيرة والعدلات والخلايا الطبعية القاتلة في الانجذاب والالتصاق بجدران الأوعية الدموية. ازدياد قابلية العدوى المتكررة وتكون خراجات متقيحة لا تحتضن
قصور التصاق الكريات البيضاء (LAD-2)		قصور جين الإنزيم الذي ينتج ب ت ١٥ (جزيء كازلوهايدراتي لاصق)	عدم قدرة الكريات البيضاء في الالتصاق بجدران الأوعية الدموية.عدم قدرة الكريات البيضاء من الخروج من الأوعية إلى الأنسجة زيادة قابلية العدوى البكترية المتكررة ظهور فيصيل دم بومباي
قصور مستقبل إنترفيرون (قاما)		قصور مستقبل إنترفيرون (قاما)	قابلية عالية لعدوى بميكروب المتفطرة تأثر الخلايا البلعمية الكبيرة العدلات والخلايا الطبيعية القاتلة قصور خلايا ت المساعدة

قصور جهاز المتممة

قصور جهاز المتممة يؤثر على الاستجابات المناعية الخلطية المكتسبة والطبيعية على حد سواء (الشكل رقم ٦ , ٧).

جهاز المتممة يتكون من سلسلة من الجزيئات الذاتية ولها القدرة على:

١- قتل الميكروبات مباشرة.

٢- زيادة فعالية الخلايا البلعمية في قتل الميكروبات.

٣- جذب وتنشيط الخلايا المرتبطة بحدوث الالتهابات.

(الفصل الثالث و الرابع، الأشكال ٤ ,٣، ٥ , ٣ ، ٧ , ٣ و ٧ , ٤). قصور جهاز

المناعة يزيد من قابلية العداوى وفي بعض الأحيان يزيد من مخاطر بعض أمراض المناعة.

تم التعرف على القصور في الجينات التي تنتج مركبات جهاز المتممة والجزيئات المنظمة (الجدول رقم ٥ , ٧). وعلى وجه العموم فإن قصور مكونات اللاكتين الرابط لبروتين المنان ومكونات تنشيط المتممة بالطريقة البديلة يؤدي إلى زيارة قابلية العدوى وعلى وجه الخصوص البكتيريا المقيحة مثل المكورات العنقودية والمكورات العقدية الرئوية. أهمية هذه النشاطات تتضح عند ملاحظة أن القصور في تنشيط المتممة بالطريقة التقليدية لا تصاحبه زيادة في قابلية العدوى ماعدا المرتبطة بالميكروبات التي لديها محافظ، ففي هذه الحالة الأجسام المضادة والمتممة والخلايا المتعادلة ضرورية للارتباط وزيادة قابلية البلعمة لابتلاع هذه الميكروبات وقتلها. ولكن في الأشخاص الذين يعانون من نقص في بروتينات المتممة م١ و م٢ و م٤ تكون آلية التخلص من المعاقد المناعية غير كافية وهذا يؤدي إلى اعتلال بالكلى ومشاكل في المفاصل وطفح جلدي وهذه خصائص مميزة للأمراض الناتجة من المعاقد المناعية (النوع الثالث من أمراض الحساسية) مثل الذأب الحمامي الجهازي.

وتختلف حدة المرض بدرجة كبيرة عند الأشخاص الذين يعانون من قصور بروتينات المتممة. عدد قليل من هؤلاء الأشخاص لا يعانون من أي أمراض، ففي غياب آلية تنشيط المتممة بالطريقة التقليدية يكون تنشيط المتممة عن طريق ارتباط اللكتين والطريقة البديلة كافياً لإحداث دفاعات متواسطة بالمتممة ضد الالتهابات الميكروبية. قصور مكونات الطريقة البديلة يؤدي لزيادة قابلية الالتهابات الميكروبية وكلن لا يؤدي لاعتلالات مناعية أخرى. قصور بروتين المتممة الثالي (م٣) يؤدي لمشاكل صحية حادة والتهابات ميكروبية متكررة وإلى أمراض متواسطة بالمعاقد المناعية ذلك لأن م٣ هو المحور بالنسبة لتنشيط المتممة بالطرق الثلاثة (التقليدية والبديلة واللاكتين).

الجدول رقم (٥ , ٧). أمراض قصور المناعة الأولية الناتجة من المتممة.

المرض	الوراثة	المسبب الجزيئي	العواقب
قصور م	A.R.	قصور جين م (كيد) الصبغة الوراثية ١ قصور جين مذ (أر) (الصبغة الوراثية ١٢)	زيادة قابلية العدوى متلازمة شبيهة بمرض الذأب الحمامي الجهازى (فرط التحسس الثالث) اختلال إزالة المعاقد المناعية.
قصور م٢	A.R.	قصور جين م٢ (الصبغة الوراثية ٦)	متلازمة شبيهية بمرض الدأب الحمامي الجهازي اختلال إزالة المعاقد المناعية
قصور م ٣	A.R.	قصور جين م٣ (الصبغة الوراثية ١٩)	اختلال تحفيز البلعمة عدوى مقيحة متكررة
قصور م٤	A.R.	قصور جين م٤ (الصبغة الوراثية ٦)	زيادة قابلية العدوى متلازمة شبيهة بمرض الذأب الحمامي الجهازي اختلال إزالة المعاقد المناعية
قصور م٥ وم٦ و م٧	A.R.	قصور في جينات م٥ وم٦ وم٧ (الصبغات الوراثية ٩ و ٥ و ٥)	عدم القدرة على تكوين المركب المهاجم للأغشية متلازمة شبيهة بمرض الذأب الحمامي الجهازي
قصور م٨	A.R.	قصور جين م٨ (ألفا) وم٨ (بيتا) (الصبغة الوراثية ١)	عدم القدرة على تكوين المركب المهاجم للأغشية. متلازمة شبيهة بمرض الذأب الحمامي الجهازي زيادة قابلية العدوى بالنيسرية.

تابع الجدول رقم (٥ ,٧).

المرض	الوراثة	المسبب الجزيئي	العواقب
قصور م٨	A.R.	قصور جين م٨ (ألفا) وم٨ (بيتا) (الصبغة الوراثية ١)	عدم القدرة على تكوين المركب المهاجم للأغشية. متلازمة شبيهة بمرض الذأب الحمامي الجهازي زيادة قابلية العدوى بالنيسرية.
قصور م٩	A.R.	قصور جين م٩ (الصبغة الوراثية ٥)	عدم القدرة على تكوين المركب المهاجم للأغشية زيادة قابلية العدوى بالنيسرية
قصور العامل (هـ)		قصور جين العامل (هـ) (الصبغة الوراثية ١)	عدوى مقيحة متكررة زيادة تنشيط المتحمة بالمسار البديل
قصور العامل (بي) (بروبيردين)		قصور جين البروبيردين (الصبغة الوراثية X)	انخفاض نبات الإنزيم (م٣ب ب ب) على سطح الميكروب قصور تنشيط المتحمة بالمسار البديل زيادة قابلية العدوى وعلى الأخص النيسرية
التورم الوعائي الوراثي (HAE)		قصور فى جين مثبط م١ (الصبغة الوراثية٤)	زيادة التنشيط التلقائي للمتممة بالمسار التقليدي (على الأخص م٢) مما يؤدي لالتهاب موضعي تورم الحلق والشعب الهوائية والتي ربما تهدد الحياة
الفقدان المتكرر الليلي للهيموقلوبين في البول		قصور جين الإنزيم الذي ينتج فوسفور إنوسيتول قلايكوليد (PIG)	عدم وجود الإنزيم (PIG) يمنع تثبيت البروتين (DAF) و (ب ت ٥٩) على الأغشية البشرية مما يؤدي لعدم إمكانية تفكيك معاقد المتممة فيحدث تحلل كريات الدم الحمراء.

بعض الأمراض المرتبطة بالمتممة تنتج من قصور بعض العوامل المنظمة لتنشيط المتممة، ففي حالة عدم وجود هذه العوامل تؤدي الالتهابات وما يصحبها من تنشيط للمتممة إلى مشاكل صحية حادة، فالأشخاص الذين يعانون من مرض التبول الدموي الليلي تتحطم كريات الدم الحمراء لديهم بفقدانهم العامل (ب.ت ٥٩) وهو ما يعرف بعامل تفعيل التآكل وهو يمنع تجمع معاقد المتممة والتي تحتوي على (م٣ب) والمركب المهاجم للأغشية (ماك) على سطح الخلايا السليمة. أما الأشخاص الذين يعانون من فقدان الإنزيم المثبط للبروتين الأول (م١) فلا يمكنهم التحكم في مسار تنشيط المتممة بالطريقة التقليدية فيؤدي ذلك إلى حدوث (HAE) خزب وعائي وراثي.



(فائدة سريرية).

الخزب الوعائي الوراثي

حالة تهدد الحياة بسبب انعدام الإنزيم المثبط لبروتين المتممة الأول (م١). الأشخاص المصابون بهذه الحالة تبدو عليهم أعراض الغثيان وآلام العضلات وضيق في الحلق بسبب تورم الأغشية والأنسجة في الجهاز الهضمي والحلق، فقلة أو قصور الإنزيم المثبط لبروتين المتممة الأول (م١) يسمح بتنشيط ذاتي لجهاز المتممة الذي يفرز مواد تؤدي لحدوث الخزب. بعض حالات قصور هذا الإنزيم تكون مكتسبة والأشخاص المصابون ربما يكونوا مصابين بالسرطان أو أمراض المناعة الذاتية.

قصور المناعة الثانوي المكتسب

لا تحدث كل أمراض قصور المناعة من أسباب داخلية أو جينية. أمراض قصور المناعة الثانوي تحدث نتيجة أسباب خارجية وبيئية وربما تظهر في أي مرحلة من العمر. (الجدول رقم٦ , ٧).

أسباب علاجية

تطرأ حالات سريرية تثبط الجهاز المناعي لدى الشخص إما عن قصد أو كعارض جانبي للعلاج. وهذه المثبطات العلاجية سيتم استعراضها في الفصل ١١. الجهاز

المناعي لدى المرضى المستقبلين لأعضاء مغروسة من متبرعين غير متوافقين من الناحية الجينية، يقوم بمهاجمة وتحطيم الأنسجة المغروسة. ولهذا السبب فالمرضى المستقبلين للأعضاء يجب أن يتلقوا علاجاً يثبط الاستجابات المناعية لبعض الوقت. في هذه الفترة يكون المستقبلون لأعضاء مغروسة معرضين لعدوى بالميكروبات الانتهازية (تحدث أساسا في الأشخاص منخفضي المناعة) ولذلك تجب وقايتهم وعلاجهم لمنع حدوث العداوى الميكروبية الشاملة والحادة.

الجدول رقم (٦ و ٧). مسببات أمراض قصور المناعة الثانوية.

المسبب	أمثلة	آلية الحدوث
العلاج بالعقاقير	الإشعاع الأيوني العقاقير المسممة للخلايا (تضم عدة علاجات للسرطان) الأدوية المضادة للالتهاب (كورتيزون) الأدوية المثبطة للمناعة (تاكروليمس، سايكلوسبورين أ، راباميسين).	يتلف الخلايا المتكاثرة يؤدي لضعف في الأكسدة. تتلف أو تقتل الخلايا المتكاثرة. تتعارض مع إنتاج بعض أنواع من مستحثات الخلايا.
العدوى	فيروس نقص المناعة (HIV)	عدة آثار: يقتل خلايا (ت٤) خلايا (ت٨) والخلايا وحيدة النواة. جينات الفيروس(nek) توجه جزيئات م.ت.ن I من السطح إلى اللايسوسوم.
	فيروس ايستان بار (EBV) طفيل البلهارسيا. فيروس الهيربس	ينتج بروتين مشابه لمستحث الخلايا ١٠ يفرز إنزيمات تحطم الغلوبينات المناعية يتعارض مع تكوين م.ت.نIيتعارض مع ترحيل ببتايد الميكروب إلى (ER) ويوجه جزيئات م ت ن I من السطح إلى السايتوبلازم. يتعارض مع خروج م ت ن I من (ER)يتعارض مع خروج م ت ن I من (ER)

تابع الجدول رقم (٦ و٧).

المسبب	أمثلة	آلية الحدوث
	الكلاميديا. المكورات العنقودية	يتعارض مع وظائف البلعمة بمنع تلاحم اللايسوسوم مع الفاقوسوم. تنتج ذيفان يقتل الخلايا البلعمية. تنتج بروتين يتعارض مع تحفيز البعلمة بالأجسام المضادة.
	برسينيا .المكورات العقدية المتفطرة السلية.	تنتج ذيفات تقتل الخلايا البلعمية تنتج ذيفات تقتل الخلايا البلعمية تنتج ذيفات تقتل الخلايا البلعمية تمنع الأكسدة داخل الفاتوسوم يمنع الالتحام مع اللايسوسوم تمنع التحطيم داخل الناقوسوم تمنع التحطيم داخل الناقوسوم تمنع التحطيم داخل الفاقوسوم
السرطان	الورم العنقودي المتعدد، بيركيت ليمفوما، قولبينات والدينستروم سرطان الليمفاويات المزمن (CLL)، سرطان الليمفاويات الصغيرة (SLL)، أنواع أخرى من الليوكيميا	الاستجابة المناعية تنتج أجساماً مضادة متعددة النسيلة، الفيروس المسبب (EBV) ينتج بروتين مشابه لمستحث الخلايا ١٠، إنتاج متزايد للقلوبينات المناعية، انخفاض إنتاج القلوبينات المناعية، انخفاض انتاج القلوبينات المناعيةآثار متعددة.
فسيولوجية	سوء التغذية العام. سوء التغذية البروتيني قصور المعادن قصور الفيتامينات.	يؤثر على الوظائف التي تحتاج إلى الطاقة. قصور الحوامض الأمينية هام لأيض الطاقة. قصور الزنك ،الحديد ، السيلينيوم وكلها عوامل مساعدة.قصور الفيتامينات أ، ب٦، ج، هـ وكلها عوامل مساعدة.

وعلى وجه شبيه بذلك، فالمرضى الذين يعانون من أمراض المناعة الذاتية يتلقون علاجات تثبط الاستجابات المناعية والتي تجعلهم أيضا عرضة للالتهابات الميكروبية.

وفي النهاية فبعض العلاجات التي تستخدم في علاج أمراض أخرى ربما تؤثر على الجهاز المناعي، فعلى سبيل المثال، العلاجات الفيزيائية (مثل الأشعة) والكيميائية (مثل العقاقير) التي تستخدم في علاج السرطان تؤدي بدرجة كبيرة لتحطيم الجهاز المناعي. وعليه فيجب متابعة هؤلاء المرضى لحمايتهم من الالتهابات الميكروبية بالإضافة إلى بذل الجهود للتأكد من استعادة الوظائف المناعية لديهم عند انتهاء العلاج.

أسباب ميكروبية ممرضة

كما سبق ذكره في الفصل ٦، فإن عدداً من الميكروبات الممرضة تتلافى الاستجابات المناعية التي قد تؤدي لتحطيمها. عدد كبير من البكتيريا تعطل في خلايا الشخص المصاب السبل التي تهدف لتحطيمها. وتضم هذه منع التحام الجيوب البلعمية مع الأجسام الجالة التي تحتوي على الإنزيمات، تغيير الوسط الحمضي داخل الخلية ومنع إنتاج الجزيئات المحطمة للميكروب. بعض الميكروبات الممرضة تفكك القلوبينات المناعية ومكونات المتممة. البعض الآخر يفرز عوامل تمنع هجرة أو تعطل وظائف الخلايا البعلمية والخلايا الليمفاوية في محيط تواجدها. عدة فيروسات يمكنها منع ظهور ببتايد الميكروب مع مركب التوافق النسيجي I (م.ت.نI) وذلك باعتراض هذا المسار في عدة مراحل. ونتيجة لذلك فإن مستضدات الفيروس لا تظهر على سطح الخلية المصابة فتتجنب التعرف عليها بواسطة خلايا "ت" ٨ الفاتكة. وفي النهاية بعض الميكروبات المرضة تحث الجهاز المناعي لأخذ مسار خلايا "ت" المساعدة ١ أو خلايا "ت" المساعدة ٢ أيهما أقل تأثيراً على إزالتها.

فيروس نقص المناعة المكتسبة المسبب لمرض الإيدز يمثل أقصى تبعات تحطم خلايا "ت"٤ والتي تنظم الاستجابات المناعية. نقصان خلايا "ت"٤ التدريجي يؤدي

لاختفاء الاستجابات المناعية الخلطية والخلوية التي تتحكم في الفيروس. ويؤدي التناقص المستمر وتحطيم خلايا "ت"٤ إلى زيادة قابلية عداوى الميكروبات الانتهازية التي غالبا ما تكون مميتة.

يستغل فيروس نقص المناعة جزيئات باقات التمييز ٤ (ب.ت٤) على سطح خلايا "ت" و الخلايا البلعمية الكبيرة كنقطة ارتباط يعبر من خلالها إلى داخل الخلية. يستغل فيروس نقص المناعة أيضا مستقبلات جذب الخلايا (سي سي ر ٥) على الخلايا البعلمية الكبيرة والخلايا المتشجرة و (سي إكس سي ر ٤) على الخلايا الليمفاوية كنقطة ارتباط إضافية معاونة. وفي حالة عدم وجود نقاط الارتباط الإضافية هذه، لا يتمكن فيروس نقص المناعة من دخول الخلايا. وحوالي ١٪ من الأوروبيين يفتقد الجين المنوط بجذب الخلايا (سي سي ر٥) وبناء عليه لديهم مقاومة للإصابة بفيروس نقص المناعة. الإصابة الأولية بفيروس نقص المناعة (على سبيل المثال عن طريق الاتصال الجنسي) تصيب الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا المتشجرة. هذه الخلايا البلعمية المصابة تختفي في الأنسجة الليمفاوية الطرفية مثل الطحال والعقد الليمفاوية، مع إحداث أقل ما يمكن من التطور حيث تصبح مستودعاً ينطلق منه الفيروس لإصابة أعضاء أخرى في الجسم. لاحقا تهرب فيروسات لها قابلية مهاجمة الخلايا الليمفاوية فينتشر الفيروس ويصيب خلايا "ت"٤ . يتكاثر فيروس نقص المناعة بسرعة كبيرة في خلايا "ت" النشطة وزيادة إصابة خلايا "ت" يواكب نقصان أعدادها بصورة موازية مما يؤدي لتطور مرض الإيدز وزيادة قابلية العداوى الميكروبية.

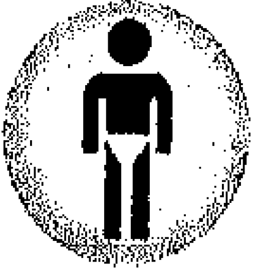
أسباب سرطانية

يؤدي سرطان الأنسجة الدموية إلى آثار سالبة على الوظائف المناعية. الخلايا الليمفاوية المتسرطنة يمكنها أن تغزو الجهاز المناعي فبذلك يقل تنوع الخلايا الليمفاوية السليمة في الجهاز الليمفاوي. بالإضافة إلى ذلك فالخلايا السرطانية تنتج مستحثات خلايا غير متوازنة وتظهر على سطحها جزيئات غير متناسقة. ونتيجة لذلك يكون

تفاعلها مع مكونات الجهاز المناعي الأخرى غير طبيعية. القلوبينات المناعية التي يتم إنتاجها تغرق سوائل الجسم بقلوبينات مناعية غير مكتملة الشكل أو غير عادية وربما يتم إنتاجها بكثرة تؤدي لزيادة لزوجة الدم كما في حالة "والدينستروم" التي تتميز بإنتاج قلوبينات كبيرة الحجم.

أسباب فسيولوجية

العوامل التي تؤثر على صحة الجسم بوجه عام تؤثر أيضا على الجهاز المناعي. مثال لذلك الإرهاق وسوء التغذية من الأسباب الرئيسية التي تضعف إمكانية الجهاز المناعي في منع الالتهابات الميكروبية. والقصور في عوامل غذائية محددة تؤثر على الجهاز المناعي، فمثلاً عدم وجود أحماض أمينية كافية مثل القلوتامين تؤثر في إنتاج الطاقة والقصور في بعض المعادن مثل الزنك والحديد والسيلينيم والفيتامينات مثل فيتامين أ و ب٦ و سي و ي تؤدي إلى انخفاض في الوظائف المناعية.



(حالة مرضية ٣, ٧).

جورج ل. رجل يبلغ من العمر ٣٥ عاما وله تاريخ في تعاطي المخدرات بالوريد. بدأت تظهر عليه علامات وأعراض التهاب بميكروب المتكيسة الرئوية الجؤجؤية.

ما هي الاضطرابات المناعية المرتبطة بهذه الحالة؟

هذا المريض مصاب بمرض الإيدز. فمن الأسباب الرئيسية التي تزيد من مخاطر الإصابة بفيروس نقص المناعة ومن ثم الإصابة بالإيدز تعاطي المخدرات بالوريد والنشاط الجنسي غير المحمي (العلاقات الجنسية الشاذة). وأكثر الالتهابات الميكروبية الانتهازية حدوثا في المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة هو الالتهاب الرئوي بميكروب المتكيسة الرئوية الجؤجؤية، مركب متفطرة الطيور، التهاب المرئ بالمبيضات، السايتوميقالو، المقوسة الغوندية والمتفطرة السلبية.

طرق علاجية

هنالك عدة طرق يمكن استخدامها في محاولة لاستعادة الوظائف المناعية لدى الأشخاص المصابين بقصور المناعة. بعضها يوفر فوائد مؤقتة وهذه تستوجب إعادة إعطائها بصورة منتظمة. البعض الآخر له إمكانية توفير فوائد مستديمة.

تعويض منفعل

يمكن تعويض المركب المعتل أو الناقص في بعض أنواع قصور المناعة. حقن أجسام مضادة محفزة (قلوبينات مناعية بالوريد) طريقة مباشرة لزيارة القلوبينات المناعية الناقصة. يجب إعادة الحقن في فترات منتظمة لأن القلوبينات المناعية لها متوسط حياة محدد. وقد تم استبدال إنتاج القلوبينات المناعية من الحيوان إلى الإنسان وذلك أدى لإختفاء ما يعرف بمرض المصل. بعض العوامل الذائبة الأخرى التي يمكن إعطاؤها تشمل مستحثات الخلايا والإنزيمات (على سبيل المثال أدينوسين دي أمينيز).

زراعة نقي العظام

العلاجات التعويضية المنفعلة يمكن أن تكون فعالة ولكن يجب أن تكرر بانتظام. أما على المدى البعيد فالحل الثابت هو استعاضة الخلايا أو الأنسجة الناقصة في الشخص المريض بقصور المناعة. وباستبعاد حالات قصور المناعة الناتجة من اعتلال في الغدة التوتية (متلازمة دي جورج)، فالخلايا والأنسجة يمكن معالجتها باستبدال نقى عظم المريض بنقى عظام من شخص سليم. ولأن نقى العظام هو مصدر الخلايا الجذعية فهذه بدورها تنتج كل مكونات الجهاز المناعي - الخلايا الليمفاوية، الخلايا البلعمية. الخلايا المتعادلة، الخلايا الحمضية، الخلايا البدينة والخلايا القاعدية. وبذلك يمكن تأسيس جهاز مناعي طبيعي في وظائفه لدى الشخص المستقبل.

زراعة نقى العظام له مشاكله الخاصة وذلك لأنه يهدف لإحلال أنسجة نشطة مناعيا لدى شخص مستقبل لديه قصور مناعي لذلك فهنالك الاحتمال أن تتعرف

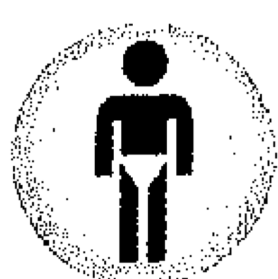
خلايا "ت" في نقى العظام المزروع على خلايا وأنسجة الشخص المستقبل على أنها غريبة (غير ذاتية) وبالتالي تقوم بمهاجمتها (مرض الأنسجة المزروعة ضد المستقبل) مالم تتخذ إجراءات احتياطية. (الفصل العاشر). لقد تم استخدام هذه الطريقة العلاجية لعدة سنوات وأصبحت ذات كفاءة عالية نتيجة لتحسن التقنية في زراعة نقى العظام.

الهندسة الوراثية

تم الاستفادة في السنوات الأخيرة من تقنية الهندسة الوراثية في أمراض قصور المناعة. وتعتمد هذه التقنية على فصل الخلايا المعتلة من المريض ثم غرس الجين الطبيعي بداخلها ومن ثم إعادة الخلايا المعالجة للمريض. وكما ذكرنا في زراعة نقى العظام هنالك عدة مشاكل تقنية يجب حلها قبل الشروع في العلاج. فإذا كانت الخلايا المعالجة غير جذعية فيجب إعادة الإجراء بصورة دورية حيث إن الخلايا المعالجة والتي تم إعادتها للمريض تموت وتحتاج لتعويض. وحتى إذا ما تمت معالجة الخلايا الجذعية بنجاح فهنالك عدة تساؤلات تطرح نفسها. هل الخلايا المعالجة تتمركز في الأماكن التي تمكنها من النمو بشكل صحيح؟ هل هنالك خطورة من تحول سرطاني داخل الخلايا المعالجة وراثيا؟ هل سيتم إنتاج الجينات المعالجة بشكل منتظم؟ هل ستستجيب الخلايا المعالجة للإرشادات التي تحثها لإنتاج البروتينات المطلوبة؟ هذه التساؤلات لم تتم الإجابة عليها حتى هذه اللحظة.

لقد تمت بنجاح جزئي بعض محاولات علاج القصور المناعي بالهندسة الوراثية في المعهد الوطني للصحة، فقد تمت معالجة طفلة تعاني من قصور إنزيم أدينوسين دي أمينيز بالهندسة الوراثية في عام ١٩٩٠م. لقد كان جزء من خلايا "ت" لدى الطفلة المريضة تعمل بشكل طبيعي وحيث إن الخلايا المعالجة لم تكن جذعية فذلك استوجب إعادة تعويض الخلايا المعالجة بصورة دورية وكانت هنالك أيضا حاجة لإعطاء الإنزيم المستحضر. محاولات أخرى لمعالجة الخلايا الجذعية بالهندسة الوراثية لمرضى يعانون من قصور إنزيم أدينوسين دي أمينيز أعطت علاجاً جذريًّا للقصور بدرجة معقولة، فقد

كان جزء ضئيل من خلايا "ت"، التي تم إنتاجها من نقى العظام المعالج وراثيا، تؤدي وظيفتها بشكل طبيعي ولذلك احتاج المرضى لتزويدهم بمستحضر الإنزيم بصورة دائمة. وقد تم حديثا معالجة مريض يعاني من قصور المناعة المشترك الحاد بغرس (قاما سي) جين بطريقة مختلفة في الخلايا الجذعية المعتلة ولم تعرف النتيجة على المدى الطويل حتى الآن.



(ملاحظة جانبية ١ , ٧).

مذكرة تاريخية

استخدم القلوبين المناعي بالوريد منذ زمن بعيد. وقبل ظهور المضادات الحيوية كان يتم تحضير قلوبينات مناعية ضد زيفان النكاف في حيوانات مثل الخيول ومن ثم يتم إعطاؤها للإنسان. وقد لوحظ أن بعض المستقبلين يتفاعل جهازهم المناعي فينتج أجساماً مضادة ضد القلوبين المناعي الحيواني حيث إنه مستضد غريب على جسم الإنسان. تكرار حقن القلوبين المناعي الحيواني يؤدي لزيارة إنتاج الأجسام المضادة ضد البروتين الحيواني فبذلك تظهر على المستقبل أعراض تعرف بمرض المصل. وهذا المرض متواسط بالمعاقد المناعية (الفصل الثامن).

ملخص

• تحدث أمراض قصور المناعة الأولية نتيجة اعتلال تكويني عادة ما يكون جينيًّا في طبيعته.

أمراض قصور المناعة الثانوية تتميز بانخفاض الوظائف المناعية نتيجة أسباب بيئية مثل الالتهابات الميكروبية، العقاقير، السرطان وسوء التغذية.

• يمكن تقسيم أمراض قصور المناعة الأولى بناء على موقع القصور في الأنسجة أو الخلايا أو الجزيئات.

• اعتلال الجينات الأوتوسومي يؤثر على الجنسين بالتساوي. اعتلال الجينات في كروموسوم X يتم نقله كجين مُتَنَحٍ وتظهر الأعراض غالبا في الذكور أكثر من الإناث.

• اعتلال الخلايا الليمفاوية الجذعية التي تنتج خلايا "ت" و "ب" تؤدي إلى قصور وظائف كلا النوعين من الخلايا الليمفاوية. ربما ينعكس القصور في أعداد خلايا "ت" و "ب" أو في وظائفها أو في الاثنين معا.

• المثال الكلاسيكي لأمراض الخلايا الليمفاوية الجذعية هو قصور المناعة المشترك الحاد والذي يظهر في عدة أنواع.

• قصور المناعة الأولى الناتج من اعتلال خلايا "ت" يؤثر على أعداد ووظائف خلايا "ت" في تنشيط خلايا "ب". نوع آخر من قصور خلايا "ت" يتمثل في متلازمة "دي جورج" والتي تحدث نتيجة عدم نمو الغدة التوتية بطريقة طبيعية.

• عدة أنواع من الاعتلالات الجينية الموروثة تؤثر على مسار نمو خلايا "ب" وجزيئات القلوبينات المناعية. مرض بروتون (عديم القلوبينات المناعية) مرض مرتبط بالكروموسوم X المتنحى. سبب القصور انعدام الجين المنوط بإنتاج مقابل باقة التميز ٤٠ (ب.ت٤٠) أو (ب.ت١٥٤) وذلك يجعل خلايا "ب" غير قادرة على الاستجابة بطريقة صحيحة عند اتصالها بخلايا "ت". قصور القلوبين المناعي أ الانتقائي هو أكثر أنواع أمراض قصور المناعة شيوعا بمعدل حدوث قدر بحوالي ١/ ٥٠٠ إلى ١-١٠٠٠.

• في مرض الخلايا المحببة المزمن تؤدي اعتلالات في عدة جينات إلى قصور في إنتاج إنزيمات وجزيئات محطمة للخلايا (جزيئات الأوكسجين السام). وذلك يؤثر على إمكانية الخلايا البلعمية والخلايا الطبيعية القاتلة في تحطيم الميكروبات التي تم ابتلاعها.

• في جهاز المتممة، قصور بروتين اللاكتين - الرابط ومسار التنشيط بالطريقة البديلة يؤدي لزيادة قابلية العداوى الميكروبية ولا سيما البكتيريا المقيحة. قصور

التنشيط بالطريقة التقليدية يمكن تعويضه عبر التنشيط بالمسارات الأخرى.

• يحطم فيروس نقص المناعة المكتسبة خلايا "ت"٤ وتباعا لذلك تقل تدريجيا وظائف خلايا "ت" وخلايا "ب" المناعية.

• يؤثر سرطان الأنسجة الدموية سلبيا على الوظائف المناعية.

• العوامل التي تؤثر على صحة الجسم العامة مثل الإرهاق وسوء التغذية تؤثر أيضا على الجهاز المناعي.

• في بعض أنواع قصور المناعة يمكن تعويض المركب الناقص أو المعدوم بإعطائه للمريض بطريقة منفعلة. الحل الجذري طويل الأمد يكمن في استبدال الخلايا أو الأنسجة المعتلة باستبدال نقى عظام المريض بنقى عظام من شخص سليم.

مراجع مقترحة

Buckley RH ,Advances in immunology ; Primary immunodeficiency Diseases due to defects in lymhpocytes .N Eng J Med 2000;343:1313.

Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases; Dissectors of the immune system .Immunol Rev 2002;185:206.

Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. Ann Rev Immunol 2004 ;22:625.

Janeway CA Jr ., Travers P,. Walport M, Shlomchik P. Failures of host defenses In immunobiology ; The Immune system in health and disease .,6th ed. Philadelphia : Garland Publishing,2004.

Letvin NL , Barouch DH. Montefiori DC .Prospects for vaccine protection against HIV-1 infection and AIDS .Annul Rev Immunol2002;20:73.

Moore MAS.The role of cell migration in the ontogeny of the lymphoid system .Stem Cell Dev 2004 ;13 : 1.

Rambaut A .Posad D .Crandall KA .Holmes EC .The causes and consequqences of HIV evolution Nat Rev Gen 2004; 5 : 52 .

Wagner DK. Human immunodeficiency virus and the acquired immunodeficiency syndrome. In Kochar's concise textbook of medicine,4th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins,2003.

أسئلة مراجعة

إرشادات: المعلومات الواردة في هذا الجزء تعقبها عدة إجابات أو تكملة للمعلومة. اختر أفضل إجابة:

١- النوع الرئيسي لمرض قصور المناعة المشترك الحاد يحدث نتيجة لاعتلال جين مرتبط بالكروموسوم X ويتضمن:

أ) (ب ت ك) بروتون تايروسين كاينيز.

ب) (قاما،سي) وهي جزء من المستقبلات لمستحثات الخلايا (م.خ) م.خ٢ ،م.خ٤، م.خ٧، م.خ٩ و م.خ١٢.

ج) مستضدات خلايا الإنسان البيضاء (د.ر٢).

د- ب.ت٣.

هـ) مقابل ب.ت٤٠ (ب.ت١٥٤).

٢- مريض بمتلازمة (دي جورج) (انعدام الغدة التوتية)، أي من هذه التغيرات في الوظائف المناعية تظهر عليه:

أ) زيادة حدوث أمراض المناعية الذاتية.

ب) تنشيط غير منتظم للمتممة.

ج) التهابات فيروسية متكررة.

د) زيادة في حدة حساسية الملامسة.

هـ) ارتفاع تركيز القلوبين المناعي ج (ق.م.ج)

٣- شخص يعاني من مرض بروتون (عديم القلوبينات المناعية) لا يمكنه القيام بأي من هذه الوظائف المناعية:

أ) إحداث استجابة حساسية متأخرة.

ب) تنشيط المتممة وتكوين المركب المهادم للأغشية (ماك).

ج) التخلص من الإصابة بالميكروبات الخلوية (مثل المفطرة).

د) التخلص من الإصابة بالميكروبات غير الخلوية (مثل المكورات).

هـ) التخلص من الإصابة بالفطريات.

٤- المرضى الذين يعانون من قصور جيني موروث في بروتين المتممة الثالث (م٣) تبدو عليهم أي واحدة من هذه الظواهر:

أ) أمراض المناعة الذاتية.

ب) التهابات ميكروبية متكررة.

ج) زيادة حدوث التهابات لا يمكن التحكم فيها.

د) الربو.

هـ) فقر الدم.

٥- شخص يفتقد بروتين المتممة الأول (م١)، لا يمكنه القيام بـ:

أ) تجميع المركب المهاجم للأغشية (ماك).

ب) شطر وتجميع م٣ب.

ج) إنتاج إنزيم محول م٥.

د) استخدام قلوبين مناعي مرتبط لتنشيط المتممة.

هـ) استخدام الطريقة البديلة لتنشيط المتممة.

٦- قصور الخلايا الليمفاوية الجذعية يؤدي إلى:

أ) قصور انتقائي في القلوبينات المناعية.

ب) قصور في وظائف خلايا "ت" وخلايا "ب".

ج) انخفاض وظائف خلايا "ت" مع وجود خلايا "ب" طبيعية.

د) زيادة نشاط الخلايا الطبيعية القاتلة.

هـ) ارتفاع تركيز القلوبين المناعي م (ق.م.م) وانخفاض تركيز القلوبينات المناعية "ج" و "أ" و "ي".

٧- في حالات قصور المناعة الحادة التي يكون بها اعتلال في تطور خلايا "ت" و / أو خلايا "ب"، أفضل إستراتيجية لعلاج ثابت هي:

أ) إعطاء مجموعة من المضادات الحيوية بانتظام.

ب) إعطاء قلوبينات مناعية بانتظام.

ج) عزل المريض.

د) إعطاء هرمونات الغدة التوتية.

هـ) زراعة نقى العظام.

٨- ولد طفل ولديه نقص في تركيز الكالسيوم في الدم بالإضاقة لعلة تخلقية في القلب. أي مرض من أمراض قصور المناعة التالية يمكن أن يشتبه فيه:

أ) متلازمة "وسكوت الدريخ".

ب) متلازمة "دي جورج".

ج) قصور المناعة المشترك الحاد.

د) قصور إنزيم "أدينوسين دي أمينيز".

هـ) مرض الورم الجيبي المزمن.

٩- امرأة تبلغ من العمر ٢١ عاما تعاني منذ الصغر من نوبات خزب بالجهاز الهضمي والجهاز التنفسي، أوضح الفحص انعدام الإنزيم المثبط لبروتين المتممة الأول (م١)

أي من هذه الحالات أكثر احتمالا:

أ)متلازمة "وسكوت الدرخ".

ب)قصور بروتين المتممة الثالث (م٣).

ج) قصور المناعة المشترك الحاد.

د) قصور مناعي مرتبط بالتغذية.

هـ) الخزب الوعائي الوراثي.

١٠- طفل عمره ثلاثة أشهر يعاني من المرض الحبيبي المزمن ومن التهابات ميكروبية متكررة. أين يوجد القصور في الاستجابة المناعية في حالته؟

أ) القلوبين المناعي أ الإفرازي.

ب) ب.ت٣.

ج) إنتاج مستحث الخلايا الثاني (م.خ٢).

د) الإنزيم الحال والجزيئات القاتلة للميكروبات.

هـ) مستقبل إنترفيرون-قاما.

الفصل الثامن

تفاعلات فرط التحسس

• تفاعلات فرط التحسس – النوع I • تفاعلات فرط التحسس – النوع II

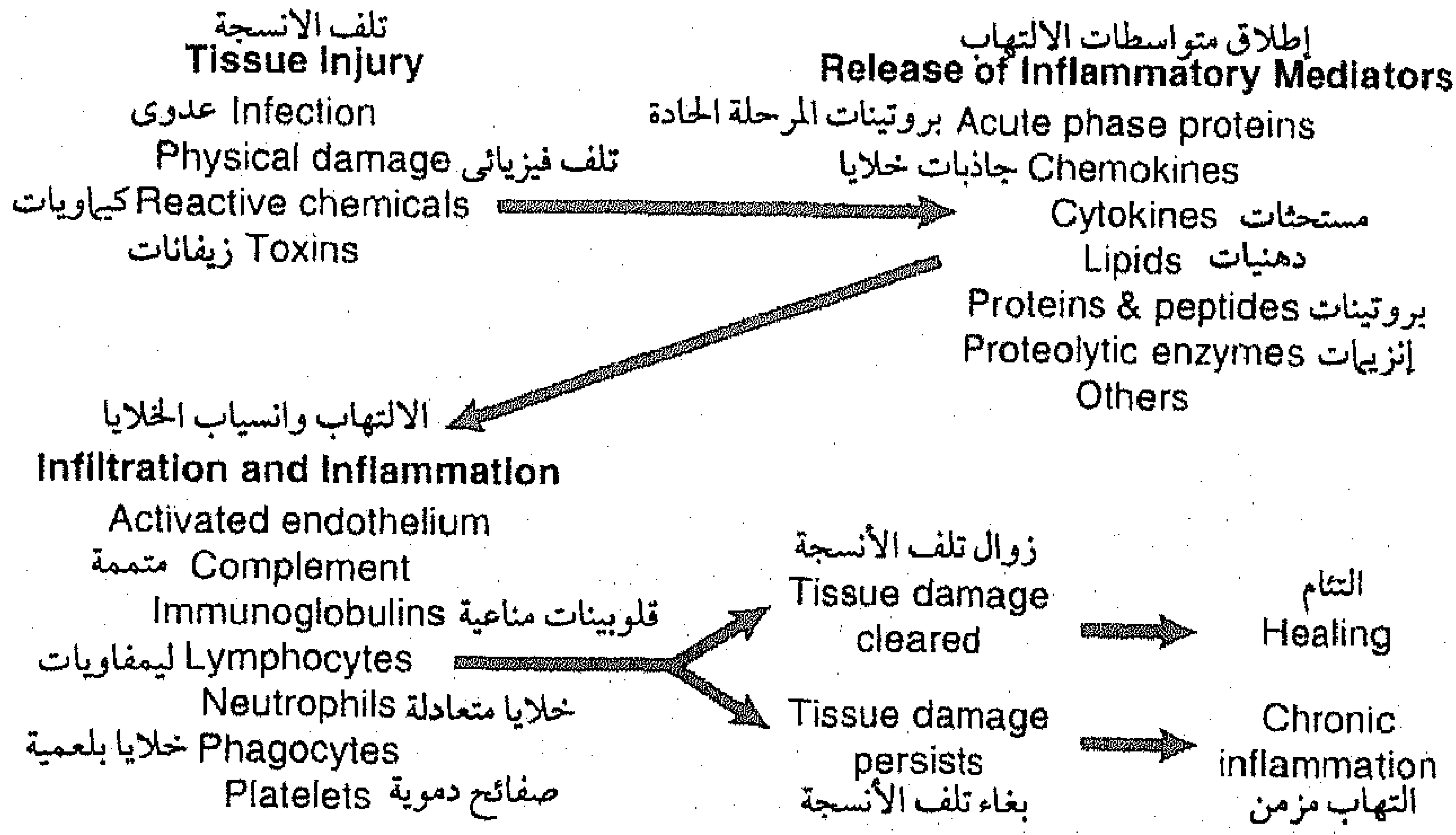
• تفاعلات فرط التحسس – النوع III • تفاعلات فرط التحسس – النوع IV

المقدمـــة

فرط التحسس لفظ يطلق على الأمراض التي تحدث نتيجة تفاعلات مناعية وتؤدي لتلف أنسجة الجسم (الشكل رقم ١ ,٨). توجد أربعة أنواع رئيسية لتفاعلات فرط التحسس I، II، III، IV . في معظم الحالات يشمل ذلك تفاعلاً التهابيًّا وإن كانت الآلية قد تختلف من نوع لآخر (الجدول رقم ١ ,٨). معظم تفاعلات فرط التحسس تؤدي لتلف في الأنسجة ناتج عن إفراز عدة أنواع من المواد الكيميائية والوسائط التي تجذب وتنشط خلايا عديدة وجزيئات مسئولة عن حدوث الالتهابات. (الفصل الثالث والخامس).

الالتهاب طريقة فعالة للتخلص من الميكروبات أو أي مواد أخرى تهدد الجسم. ولكن في بعض الحالات يكون الالتهاب قويًّا أو مزمنًا فيؤدي لحدوث تلف مستديم في أنسجة الجسم. تختلف تفاعلات فرط التحسس في السرعة التي تحدث بها. النوع الأول من فرط التحسس هو الأسرع. وفي بعض الأحيان يحدث في خلال دقائق بعد

التعرض للمستضد بينما يحتاج النوع الرابع من فرط التحسس إلى ٢-٤ أيام. النوع الثاني والثالث يحتاجان لفترات طويلة أيضا قبل حدوثهما. كل هذه التفاعلات تحدث كتفاعلات ثانوية نتيجة التعرض للمستضد للمرة الثانية أو في فترات لاحقة ولا تحدث هذه التفاعلات كاستجابة مناعية أولية ناتجة من التعرض للمستضد للمرة الأولى.



الشكل رقم(١ ,٨). تلف الأنسجة يؤدي لإطلاق جزيئات تساعد على جذب الخلايا داخل الأنسجة التالفة وإحداث التهاب. عند تحطيم مسبب التلف يتوقف الالتهاب ويبدأ التئام الأنسجة. إذا استمر التلف يصير الالتهاب مزمناً ويزداد تلف الأنسجة.

الجدول رقم (١ ,٨). تفاعلات فرط التحسس.

النوع	الهدف	المسبب	آلية الالتهاب	الزمن
النوع I	مستضدات (تحسسية)	إفراز وسائط الخلايا البدينة بواسطة القلوبين المناعي الأرجي (ي)	الهستامين ووسائط التهابية أخرى (انظر الجدول ٣ ,٨)	دقائق إلى ساعات

تابع الجدول رقم (١ ,٨).

النوع	الهدف	المسبب	آلية الالتهاب	الزمن
النوع II	مستضدات غشائية ذاتية أو مستضدات جديدة مستضدات خلوية	ارتباط القلوبين المناعي (ج) بالأغشية	تنشيط المتممة بالمسار التقليدي	ساعات إلى أيام
النوع III (أمراض معاقد مناعية)	مستضدات ذائبة	ترسب المعاقد المناعية في الأنسجة	تنشيط المتممة بالمسار التقليدي	ساعات إلى أيام
النوع IV (متأخر)	مسببات معدية. مواد كيميائية متفاعلة. مستضدات جديدة	خلايا (ت٤) والخلايا البلعمية الكبيرة بعض الحالات خلايا (ت٨)	فرط تحسس متأخر. بعض الحالات خلايا (ت) المحطمة للخلايا.	يومان إلى أربعة أيام

فرط التحسس – النوع I

يحدث نتيجة ارتباط قلوبينات مناعية أرجية (ق.م.ي) على سطح الخلايا البدينة أو الخلايا القاعدية أو الخلايا الحمضية مما يؤدي لإفراز حبيبات من سايتوبلازم هذه الخلايا. تحتوي هذه الحبيبات على أمينات قابضة للأوعية الدموية ووسائط كيميائية فعالة تؤدي لحدوث الالتهابات.

فرط التحسس – النوع II

يحدث نتيجة ارتباط قلوبينات مناعية (في أغلب الأحيان من نوعية "ج" وفي بعض الأحيان من نوعية "م") بمستضدات مرتبطة بأنسجة الجسم أو بالأغشية أو بالنسيج المحيط بخلايا الجسم. ربما تكون الأجسام المضادة موجهة ضد "الذات" (أجسام مضادة ذاتية) أو ضد مستضدات جديدة ناتجة من ارتباط مواد بجزيئات من أنسجة أو خلايا الجسم. يحدث أساسا التلف في الأنسجة نتيجة تنشيط بروتينات المتممة (عبر المسار التقليدي) أو عن طريق تسمم الخلايا المتواسط بالأجسام المضادة (ADCC) ويضم الخلايا الطبيعية القاتلة أو الخلايا الحمضية. في بعض الأحيان تكون الجزيئات السطحية المستهدفة عبارة عن مستقبلات فتتأثر وظائفها بارتباط الأجسام المضادة عليها.

فرط التحسس – النوعIII

يحدث نتيجة ارتباط وتجمع وترسب الأجسام المضادة والمستضدات الذائبة في الدم والتي تكون معاقد مناعية مختلفة الأحجام (الفصل الرابع). ربما تكون الأجسام المضادة في بعض الأحيان ذاتية ويكون المستضد الذاتي المستهدف سائلاً. القلوبينات المناعية "ج" أو "م" يمكن أن ترتبط بالمستضد وتنشط المتممة عن طريق المسار التقليدي.

فرط التحسس – النوع IV

ويكون نتيجة استجابات مناعية متواسطة بالخلايا، في معظم الحالات هذه التفاعلات فرط تحسس متأخر (DTH). ربما تضم في بعض الحالات تلفاً في الأنسجة ناتجاً عن تسمم متواسط بخلايا "ت" المسممة للخلايا (CTL).

فرط التحسس – النوع I

تسمى تفاعلات فرط التحسس من النوع ١ أيضا تفاعلات فرط التحسس المباشرة نسبة لإمكانية حدوثها من خلال دقائق أو ساعات من التعرض للمستضد، أيضاً يطلق عليه لفظ تفاعلات صدمة الحساسية أو في أغلب الأحيان تفاعلات الحساسية. يتضح من سرعة حدوث هذه التفاعلات أنها تفاعلات ثانوية معتمدة على تعرض سابق

للمستضد وإنتاج كميات كبيرة من القلوبينات المناعية الأرجية للمستضد (الجدول رقم ٢ , ٨). يعتقد أن فرط التحسس من النوع ١ موجه في الأساس للدفاع ضد عدوى الطفيليات ولكن يحدث أن تفاعلات كثيرة تحدث ضد جزيئات غير ضارة. ولذلك فإن تفاعلات فرط التحسس المباشر تحدث في مجموعة من الناس يطلق عليهم لفظ (Atopic) وهؤلاء لديهم قابلية تحسس عالية على سبيل المثال التحسس ضد حبوب لقاح بعض الأعشاب مثل (Ragweed) يحدث لدى ١٠ إلى ٢٠٪ من السكان الأمريكيين. بالرغم من انتشار هذا اللقاح بصورة كبيرة في الولايات المتحدة الأمريكية. تحدث تفاعلات فرط التحسس المباشر لمواد غير معدية ويعتمد إنتاج قلوبينات مناعية أرجية لمستضد معين لدى السكان عامة على أسباب تتعلق بالتركيب الجيني للشخص وعلى أسباب تتعلق بالبيئة. وغالبا ما يعاني عدة أشخاص في الأسرة الواحدة من أمراض الحساسية وذلك يرجع لأسباب جينية وراثية وذلك بالرغم من عدم تحديد جينات معينة مسئولة عن هذه الأمراض. وربما تغطي الأسباب البيئية على الأسباب الجينية، فعلى سبيل المثال فأمراض حساسية الأنف نادرة في اليابان ولكنها أكثر شيوعاً لدى اليابانيين الذين يعيشون في الولايات المتحدة الأمريكية وذلك لوجود لقاح حشائش الراقوبيد (Ragweed) .

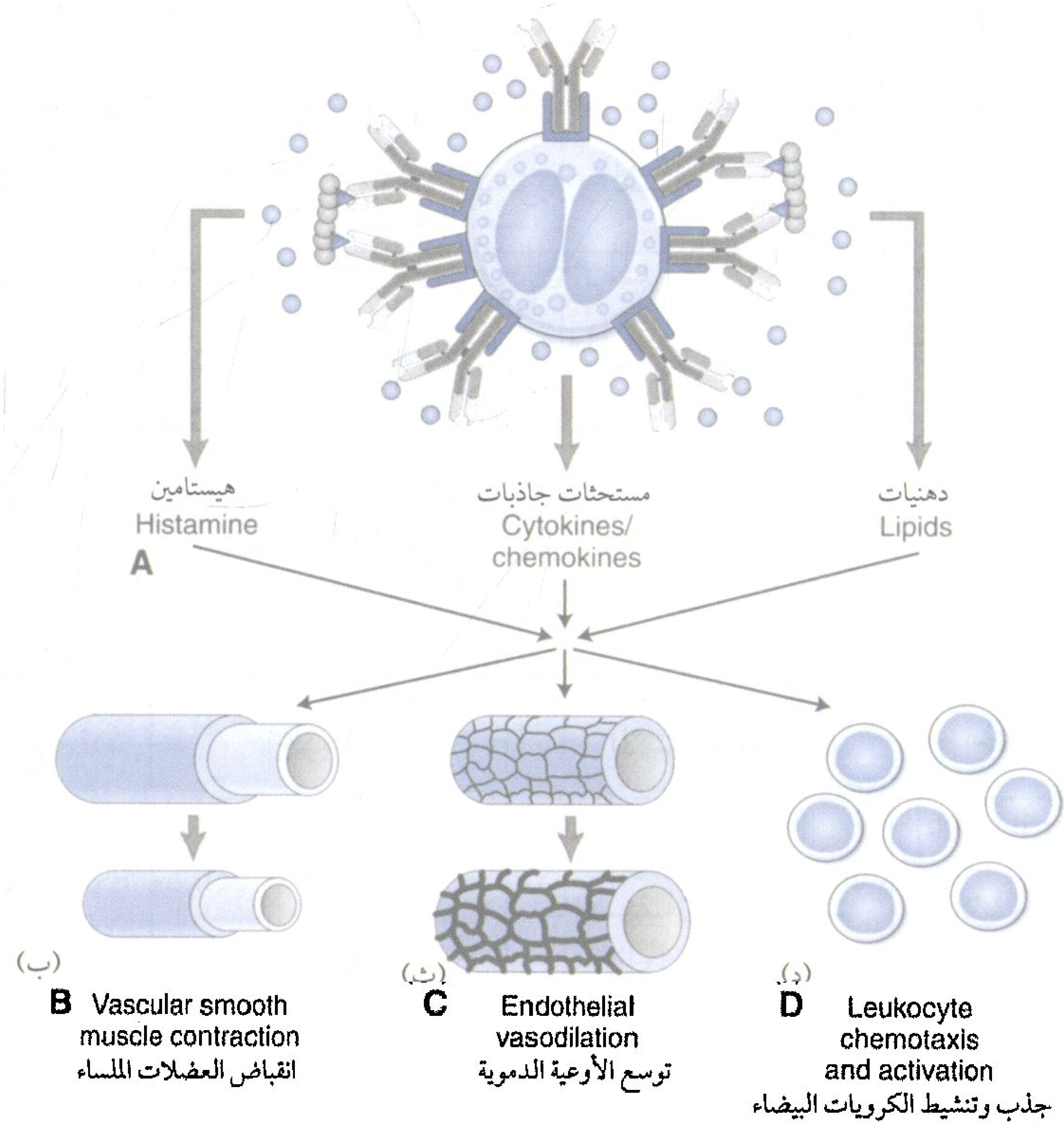
الجدول رقم (٢ , ٨). أمثلة لتفاعلات فرط التحسس النوع I.

المستضد التحسسي	المدخل	الموقع	الأعراض
سموم النحل	بالحقن (لدغة)	الدورة الدموية (جهازي)	فقدان السوائل في الأوعية الدموية وهبوط في الدورة الدموية.
حبوب اللقاح	بالاستنشاق	الجهاز التنفسي	حساسية بالأنف ربو شعبي

تابع الجدول رقم (٢, ٨).

المستضد التحسسي	المدخل	الموقع	الأعراض
الأغذية (عدة أنواع)	بالتغذية	الجهاز الهضمي	آلام بالجهاز الهضمي نتيجة تقلص العضلات الملساء.
أصواف وقشور الحيوانات ولعاب الحيوانات	بالملامسة بالاستنشاق		طفح جلدي – تورم. حساسية بالأنف ربو شعبي
عثة الغبار المنزلي	بالاستنشاق	الجهاز التنفسي	حساسية بالأنف ربو شعبي

تركيز القلوبين المناعي الأرجي (ق.م.ي) قليل في المصل وذلك لأن هذا القلوبين المناعي له خاصية الالتصاق بسرعة على أسطح الخلايا البدينة والخلايا القاعدية. هذه الخلايا تحمل مستقبلات خاصة للجزء الثابت من القلوبين المناعي الأرجي الذي لم يرتبط بمستقبلات. بمعنى آخر تستخدم الخلايا البدينة والخلايا القاعدية هذا القلوبين المناعي كمستقبل مستضد على سطحها. الخلايا البدينة تتواجد في الأنسجة التي تتعرض وتكون في تماس مع البيئة الخارجية والخلايا القاعدية متواجدة في الدورة الدموية. وتتجمع الخلايا البدينة في الممرات الهوائية في الجهاز التنفسي وعلى جدار الأمعاء وفي . حدوث تفاعل تحسسي يستوجب أن ترتبط عدة قلوبينات مناعية أرجية ومحددة لمستضد معين، مع بعضها البعض بواسطة المستضد المحدد الذي يحمل عدة مواقع للارتباط (Multiple epitopes) على سطحه. ربما تكون هذه المواقع متشابهة أو مختلفة. ارتباط القلوبينات المناعية الأرجية على سطح الخلايا يولد وينشط إنزيمات داخل الخلايا فترسل إشارة تؤدي لإفراز حبيبات سايتوبلازمية إلى خارج الخلايا (degranulation) (الفصل الخامس، الشكل رقم ١٧ , ٥).



الشكل رقم(٨,٢). متواسطات الخلايا البدينة الالتهابية تؤثر على الأوعية الدموية وتجذب الخلايا داخل الأنسجة. إفراز حبيبات الخلايا البدينة يؤدي لحدوث الالتهاب (أ) تتمكن الخلايا والسوائل في دخول الأنسجة المتأثرة وتنقيص العضلات الملساء في الأوعية الدموية. (ب) تؤدي لتوسيع الأوعية والشعيرات الدموية (ث) يتم جذب وتنشيط كريات الدم البيضاء وتدخل إلى الأنسجة المتأثرة.

تحتوي هذه الحبيبات السايتوبلازمية في الخلايا البدينة والخلايا القاعدية على وسائط متعددة للالتهابات مثل الهستامين (الجدول رقم ٨,٣). مادة الهستامين من أول الوسائط التي تعمل في الالتهابات الناتجة من ارتباط القلوبين المناعي الأرجي. يؤدي الهستامين ووسائط أخرى من الخلايا البدينة إلى توسعة الأوعية الدموية وزيادة نفاذيتها وذلك بتفكيك الروابط بين الخلايا الظهارية على جدار الشعيرات الدموية. زيادة النفاذية

تسمح بمرور السوائل خارج الدورة الدموية إلى الأنسجة المحيطة (الشكل رقم ٢ , ٨). هذه السوائل تؤدي لحدوث ورم (edema) . تؤدي مادة الهستامين أيضا إلى انقباض العضلات الملساء على جدار الأوردة الدموية والشرايين (vasoconstriction) وهذا أيضا يساعد في الإسراع بخروج السوائل من الدم إلى الأنسجة المحيطة. بعض الوسائط الأخرى من الخلايا البدينة والخلايا القاعدية مثل الليكوترين و البروستاقلاندين "د٢" وعامل تنشيط الصفائح الدموية (leukotriene, prostaglandin D2, PAF) تؤدي لانقباض الشعب الهوائية وزيادة إفراز المواد المخاطية.

الجدول رقم (٣ , ٨). الوسائط الالتهابية في فرط التحسس النوع I.

النوع	الجزيئات	الآثـــــــار	الخلايا المنتجة
دهنيات	بروستاقلاندينز (PG)	ترفع درجة الحرارة. تنبه مستقبلات الألمتزيد نفاذية الأوعية الدموية	الخلايا البدينة. الخلايا الحمضية.
	ليوكوترين (LT)	تجذب وتنشط الخلايا العدلية. تزيد التصاق الخلايا البيضاء بجذر الأوعية. انقباض العضلات الملساء. زيادة نفاذية الأوعية الدموية.تنبه إفراز المواد المخاطية.	الخلايا البدينة. الخلايا الحمضية.
	العامل المنشط للصفائح الدموية (PAF)	يزيد التصاق الخلايا العدلية بجدار الأوعية الدموية	الخلايا البدينة. الخلايا الحمضية.
مواد أمينية وبيتايدات نشطة أخرى	هستامين	زيادة نفاذية الأوعية الدموية انقباض العضلات الملساء في جدار الأوعية	الخلايا البدينة الخلايا القاعدية

تابع الجدول رقم (٣,٨).

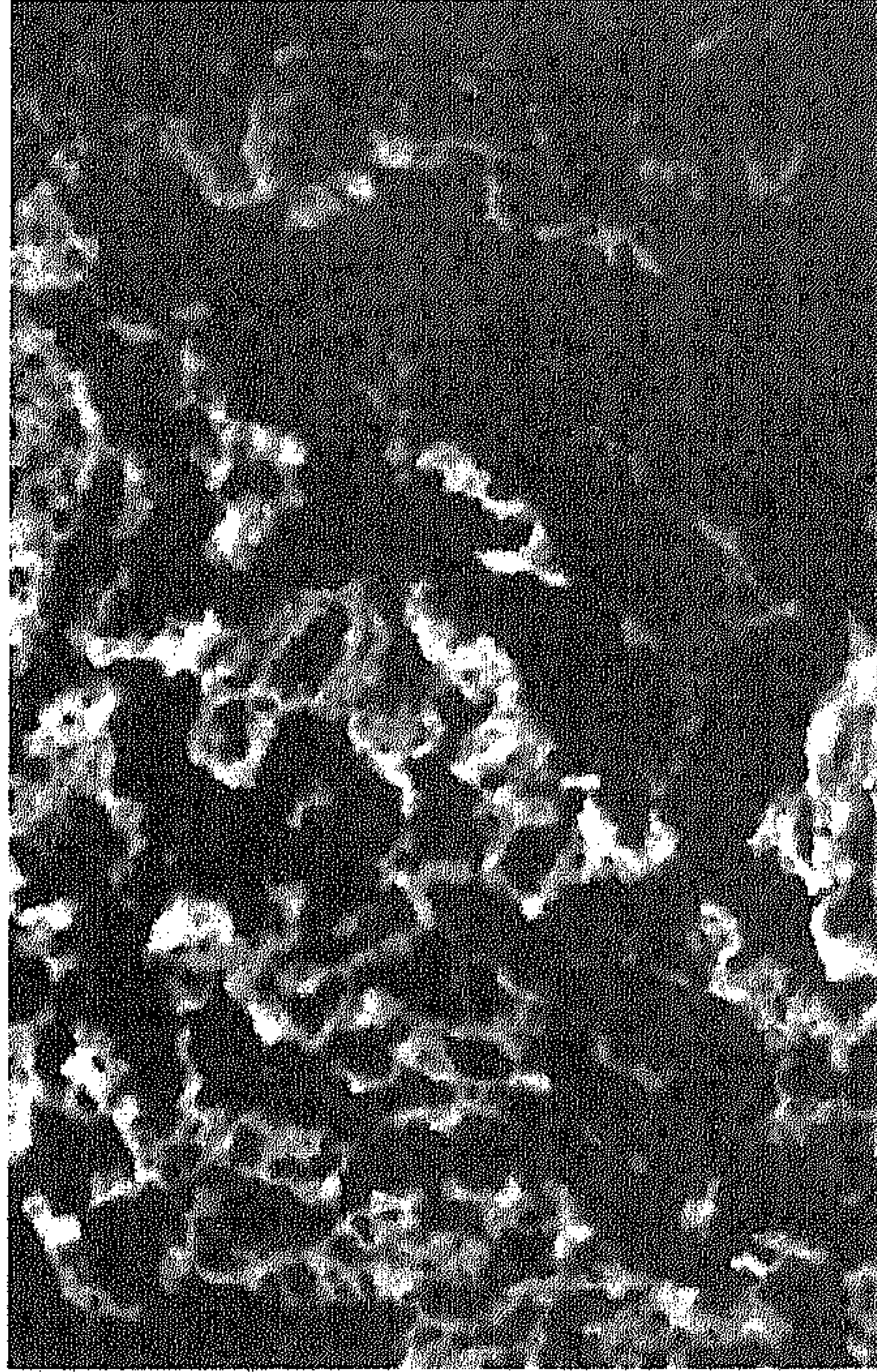
النوع	الجزيئات	الآثـــــــار	الخلايا المنتجة
	هيبارين	يمنع التجلط	الخلايا البدينة.
مستحثات الخلايا والمحركات الكيميائية	مستحث الخلايا ١ و٦ (م خ١ و٦)	ترفع درجة الحرارة. إطلاق بروتينات المرحلة الحادة	الخلايا البدينة الخلايا الحمضية
دهنيات	مستحث الخلايا -٥ (م خ٥)	جذب الخلايا الحمضية	الخلايا البدينة
	مستحث الخلايا-٨ (م خ٨)	جذب والتصاق الخلايا البيضاء بجدار الأوعية الدموية	الخلايا البدينة الخلايا الحمضية
	البروتين الجاذب للخلايا البلعمية الكبيرة (MCP-1)	جذب الخلايا وحيدة النواة	الخلايا البدينة الخلايا الحمضية
	البروتين المانع لهجرة الخلايا البلعمية الكبيرة (MIP-1)	جذب الخلايا البيضاء	الخلايا البدينة الخلايا الحمضية
	مستحث الخلايا -٤ (م خ-٤) مستحث الخلايا -١٣ (ك خ ١٣)	تحفز إنتاج القلوبين المناعي الأرجى (ق م ي)	الخلايا البدينة الخلايا الحمضية
	إنترفيرون قاما	تنشيط الخلايا البلعمية الكبيرة	الخلايا الحمضية
	عامل نخر السرطان (TNF)	يمهد للالتهاب	الخلايا البدينة الخلايا الحمضية
بروتينات الخلايا الحمضية السالبة	البروتين الأساسي الرئيسي (NBP)	تنشيط الصفائح الدموية والخلايا البدينة والخلايا القاعدية	الخلايا الحمضية

تابع الجدول رقم (٣,٨).

النوع	الجزيئات	الآثـــــــار	الخلايا المنتجة
	بروتين الخلايا الحمضية السالب الشحنة (ECP)	سام للديدان المفلطحة والمستديرة	الخلايا الحمضية
	يرأوكسيديز الخلايا الحمضية (EPO) ذيفان أعصاب الخلايا الحمضية (EDN)		
إنزيهات	إلاستيز (Elastase) جايميز (Chymase) كاربوكسي ببتاديز (Carboxypeptidase) إنزيهات أخرى	تفكيك وبناء الأنسجة الضامة	الخلايا البدينة الخلايا الحمضية

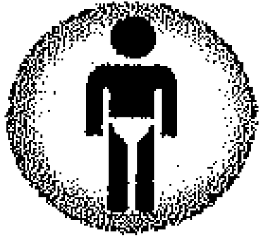
تعتمد الأعراض السريرية في أمراض الحساسية على موقع دخول المستضد المسبب للتحسس (الجدول رقم ٣,٨). المستضدات التي تداخل الجسم عن طريق الاستنشاق تتركز في الأنسجة الأنفية وفي تجويف البلعوم وأنسجة الشعب الهوائية فتؤدي إلى توسعة الأوعية الدموية وإنقاص العضلات الملساء الشعب الهوائية. فينتج عن ذلك زيادة إفراز المواد المخاطية وانقباض الشعب الهوائية (الشكل رقم ٤,٨). يمكن أن تؤدي هذه التفاعلات مجتمعة إلى صعوبات تنفسية خطيرة مثل مرض الربو. المستضدات التي تدخل عن طريق تحدث استجابات التهابية تتمثل في شكل طفح جلدي يتكون من التفاعل الكلاسيكي الذي يشمل ورماً محاطاً باحمرار(wheal and flare) وذلك نتيجة خروج السوائل إلى الأنسجة وتوسعة الأوعية الدموية. المستضدات التي تدخل الجسم عن طريق الأغذية تؤدي لأمراض التحسس الغذائي (food allergy) وتؤثر بشكل أولي على الجهاز الهضمي. وتشمل مستضدات المواد الغذائية الأكثر شيوعا البيض والفول

السوداني والحليب والصويا والمكسرات والمأكولات البحرية والقمح. في حالة دخول المستضد إلى الجسم عن طريق الحقن مثل (لدغة النحل) يتوزع المستضد عبر الدورة الدموية ويكون التفاعل الالتهابي عامًّا يشمل عدة أعضاء من الجسم. في هذه الحالات ربما تهدد التفاعلات الناتجة الحياة وذلك لأن انقباض العضلات الملساء والتوسعة في جدران الأوعية الدموية ربما تؤدي لفقدان السوائل من الدورة الدموية وحدوث صدمة تسمى هذه الحالة صدمة الحساسية (anaphylactic shock) . في هذه الحالات يستخدم مضاد لآثار الهستامين مثل الإبينفرين (أدرنيالين) (epinephrine) بصورة عاجلة.



الشكل رقم(٤ ,٨). فرط التحسس النوع الثاني-التهاب الأغشية. تحدث متلازمة قود باستر عند ارتباط أجسام مضادة ذاتية على الأغشية في أعضاء مثل الرئة والكلى. المناطق المضيئة تعكس وجوب ترسب عالٍ من الأجسام المضادة (ج) والتي تحمل معلمات متألقة.

تتفاعل الخلايا البدينة والخلايا القاعدية مع الخلايا الحمضية أثناء الالتهابات. منتجات الخلايا البدينة مثل مستحث الخلايا -٥ (م-خ٥) وبعض جاذبات الخلايا تعمل لجذب الخلايا الحمضية. الخلايا الحمضية والخلايا القاعدية تستجيب لنفس الإشارات التي تستجيب لها الخلايا البدينة وتظهر الخلايا الحمضية مستقبلات للقلوبين المناعي الأرجي عند تنشيطها وتفرز عدة إنزيمات وجاذبات للخلايا ووسائط تسهم في إحداث الالتهابات مثل الخلايا البدينة (الجدول رقم ٣, ٨).



(حالة مرضية ١, ٨)

وندي سي بنت تبلغ من العمر ١٢ سنة ويشتبه أنها تعاني من حساسية من وبر القطط (فصل ٢، سؤال٧) تذهب في رحلات بانتظام. وقد لاحظت أنها عندما تذهب للمعسكرات في أواخر شهر أغسطس وبداية الخريف تعاني من نوبات عطس ورشح واحتقان بالأنف وحكة بالعيون وإفرازات في سقف الحلق الخلفي، وقد لاحظت أنها لا تعاني من هذه الأعراض عندما تذهب للمعسكر في فصل الربيع أو أوائل فصل الصيف.

السؤال: ماهو سبب هذه الأعراض؟

الجواب: الأعراض التي تعاني منها توافق تشخيص حساسية الأنف الموسمية وهي فرط تحسس مباشر. المستضدات التي تحدث هذه الأعرض تشمل حبوب اللقاح (الأشجار والحشائش) عثة الغبار المنزلي، وبر الحيوانات، والفطريات. يظهر مرض الحساسية في أغلب الأحيان تحسُّساً من عدة مواد. ولأن المريضة وندي تعاني من الحساسية في فصل الخريف فذلك يشير إلى تحسس من حبوب لقاح الراقوييد والتي تتواجد في هذه الفترة. التحسس من مستضدات الحشائش تكون عامة في فصل الربيع. يتم تشخيص هذه الحالات بأخذ تاريخ المرض والذي غالبا مـــا

يشمل أعراض أمراض الحساسية وإجراء فحص عام واختبار جلدي. وجود اختبار جلدي موجب لمستضد الراقوييد يؤكد التشخيص.

علاج حساسية الأنف يشمل تجنب المسببات، استخدام مضادات الهستامين، استخدام موسعات الشعب الهوائية، استخدام مركبات الكورتيزون الموضعي في الأنف، استخدام علاجات الحساسية الوقائية مثل الكرومولين (cromolyn) واستخدام لقاحات الحساسية (Immunotherapy).

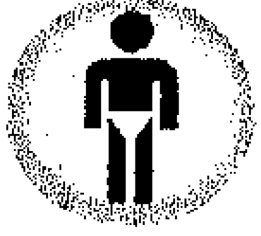
(استخدام سريري).



اختبارات الحساسية

يمكن تحديد المستضد المسبب للحساسية لدى مريض باستخدام اختبارات الحساسية وذلك اذا كان المستضد موجوداً ضمن مواد الاختبار. هذا التحديد يساعد المريض على تجنب المسبب ولكن في أغلب الأحيان لا يمكن تحديد المسبب لكثرة المستضدات في البيئة. العلاج بمضادات الالتهابات يساعد في تخفيف آثار الحساسية ولكنه ليس علاج جذري للمشكلة. يمكن التخلص من الحساسية بشكل دائم ولكن لا يوجد ضمان لذلك. في بعض الأحيان التعرض المنتظم للمستضد بشكل مختلف أو عن طريق مختلف يمكن أن يؤدي لفائدة وذلك ما يعرف بالعلاج المناعي بالمستضد (allergen immunotherapy). في المراجع القديمة يستخدم لفظ إزالة التحسس وهذا غير صحيح.

ومبدأ ذلك العلاج أن التعرض للمستضد يؤدي لإنتاج قلوبينات مناعية "ج" (ق.م.ج) مما يؤدي لإزالة المستضد بسرعة وذلك يقلل من فرصة ارتباط المستضد بالقلوبينات المناعية الأرجية ومن ثم يقلل حدوث الاستجابات الالتهابية.



(حالة مرضية ٢ ,٨).

بيتر.هـ. طفل يبلغ من العمر ٣ سنوات ويعاني من حساسية من الفول السوداني. (الفصل ١) وقد أحضر لغرفة الحوادث وهو يعاني من طفح جلدي عام وحكة بالجلد والأنف والحلق وصعوبة في التنفس. وحسب رواية والدته فقد حضر حفل عيد ميلاد وأكل قطعة بسكويت وبعد دقائق ظهرت عليه هذه الأعراض ولأنه يعاني من تحسس لمادة الفول السوداني فقد راجعت والدته مكونات البسكويت على العلبة ولاحظت عبارة "قد يحتوي على الفول السوداني). أخرجت والدة بيتر من حقيبتها حقنة أدرينالين معدة للحقن وأعطتها مباشرة لبيتر على فخذه.

ماهي حالة بيتر ولماذا تصرفت والدته بهذه الطريقة؟

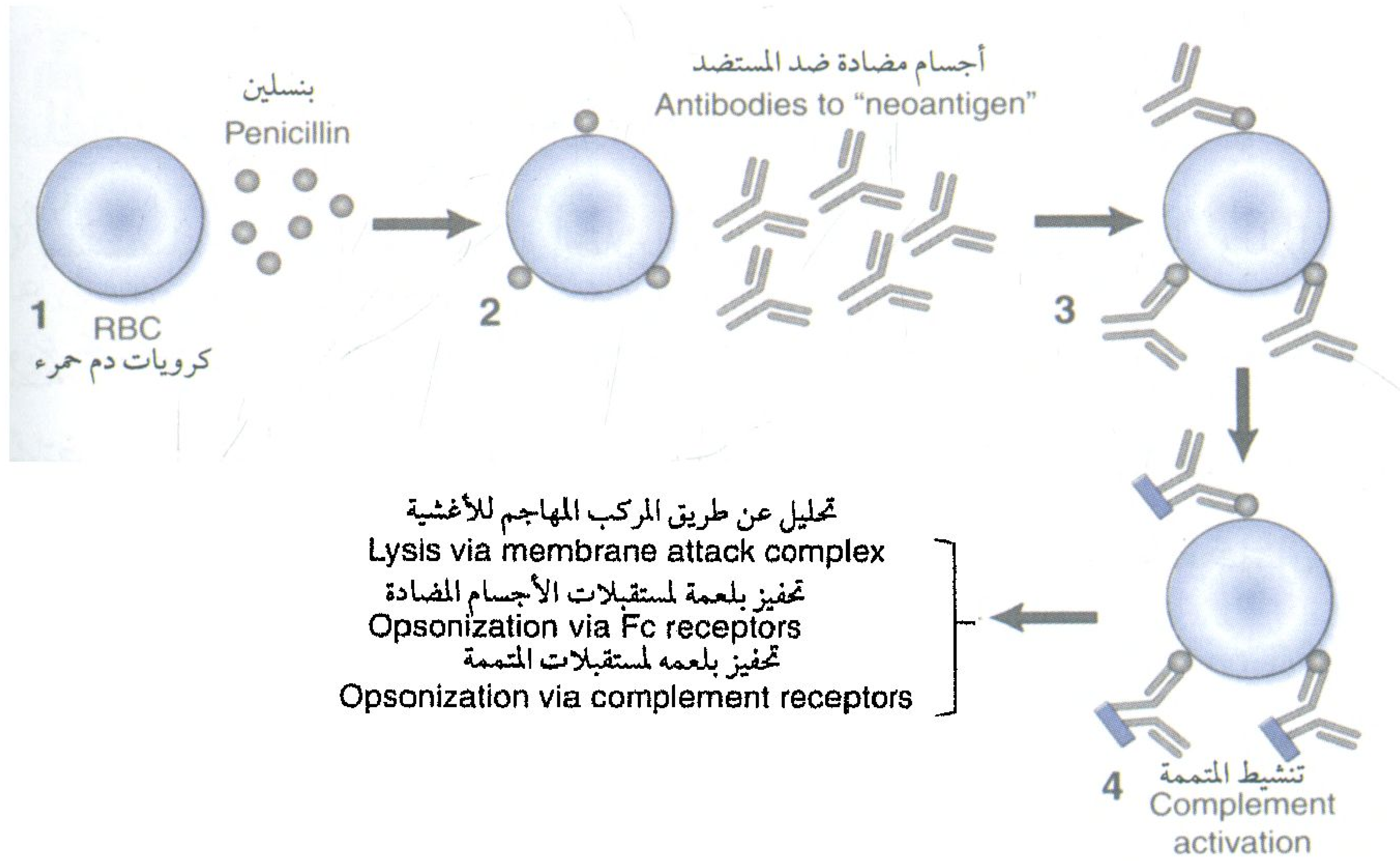
الأعراض التي ظهرت على بيتر تدل على حدوث صدمة حساسية. وهذه حالة تهدد الحياة وناتجه عن إفراز مادة الهستامين ووسائط كيميائية أخرى. أعراض صدمة الحساسية تظهر على عدة أعضاء من الجسم. الآثار الجلدية تشمل حكة وأورام وإحمرار. الأعراض في الجهاز التنفسي تضم ضيق التنفس وانقباض الشعب الهوائية (انقباض العضلات الملساء في الشعب الهوائية) أو انعدام التنفس.

تشمل الأعراض في الجهاز الهضمي آلاماً في المعدة وغثيان وقيئاً وإسهالاً. أعراض القلب والدورة الدموية ربما تشمل الغياب عن الوعي (لانخفاض ضغط الدم المفاجئ) أو الصدمة (توسعة الأوعية الدموية وفقدان السوائل إلى خارج الأنسجة أو هبوط القلب).

العلاجات العاجلة لصدمة الحساسية تشمل دعم الحياة الأساسية، الأدرينالين (مضاد لآثار الهستامين) ومضادات الهستامين.وقد تصرفت والدة بيتر بصورة صحيحة بإعطائه حقنة الأدرينالين عندما تأكدت من المسبب والأعراض. ويجب إرشاد المرضى المصابين بحالات تحسس حادة للأغذية أو لدغات النحل بتجنب المسببات بقدر الإمكان وحمل حقن الأدرينالين Epinephrine) بصورة دائمة لحقنها عند الضرورة. (Epi-pen)

فرط التحسس – النوع II

يحدث هذا النوع من التفاعلات نتيجة ارتباط قلوبينات مناعية (غالبا من نوعية ج) بمستضدات ملتصقة بأغشية الخلايا أو في الأنسجة خارج الخلايا. ولذلك فهذا النوع يختلف من تفاعلات فرط التحسس النوع III ، حيث ترتبط القلوبينات المناعية بمستضدات ذائبة. تتكون المستضدات المستهدفة بالقلوبينات المناعية في النوع II من فرط التحسس من نوعين مستضدات "ذاتية" ومستضدات خارجية. وكمثال لمرض ناتج عن مستضدات ذاتية نذكر متلازمة قودباستر (Good pastures syndrome)(الشكل رقم ٤ ,٨). في هذا المرض فإن القلوبينات المناعية التي تكون غالبا من نوحية "ج" تكون موجهة ضد الأغشية القاعدية (Basement membrane) في الأنسجة المختلفة. تتحد هذه الأجسام المضادة الذاتية بالمستضدات ومن ثم تنشط المتممة عبر المسار التقليدي يحدث التهاباً نتيجة تنشيط المتممة في الأنسجة المستهدفة ويؤدي ذلك إلى تلف كبير. في أحيان أخرى تكون الأجسام المضادة موجهة ضد مستضدات مصدرها من خارج الجسم ولكنها التصقت بأسطح خلايا الجسم. مثال لتلك الحالات نجده في فقر الدم التحللي حيث تقوم العقاقير مثل البنسلين بالالتصاق على الأغشية الخارجية لكريات الدم الحمراء. (الشكل رقم ٥ ,٨). فإذا أنتج هذا الشخص أجساماً مضادة ضد البنسلين فسترتبط هذه الأجسام المضادة بجزيئات البنسلين على أسطح كريات الدم الحمراء ويتم تنشيط المتممة فيحدث نتيجة ذلك تحلل لغشاء كريات الدم الحمراء وتحطيم للخلايا.



الشكل رقم(٨,٥). فقر الدم التحللي الناتج من العقاقير. (١) تتعرض كريات الدم الحمراء لعامل كيميائي مثل البنسلين (٢) يرتبط البنسلين على جزيئات على سطح كريات الدم الحمراء فيتكون مستضد جديد. (٣) يتم إنتاج أجسام مضادة ضد المستضد فترتبط على سطح الكريات الحمراء. (٤) ينشط القلوبين المناعي (ج)، المرتبط على السطح، بروتينات المتممة مما يؤدي لتحطم كريات الدم الحمراء.



(حالة مرضية ٨,٣).

فلويد.ي. رجل يبلغ من العمر ٥٠ عاما وقد حضر لقسم الطوارئ وهو يعاني من نزيف من الأنف. وملاحظة وجود دم في البول وسهولة خدش وظهور نزيف تحت الجلد. بالإضافة إلى ذلك فهو يشكو من الإرهاق. أظهر تحليل عام للدم وجود انخفاض في أعداد الصفائح الدموية وفقر الدم. وقد ذكر المريض أنه كان بحالة جيدة قبل أسبوعين عندما تم إعطاؤه وصفة بمضاد حيوي لعلاج التهاب في البروستات.

السؤال: ماهو تفسير حالته؟

الإجابة: ربما حدث لهذا المريض نقصان في الصفائح الدموية نتيجة المضاد الحيوي. فيمكن لهذا الدواء العمل كمستضد ناقص (Hapten) فيلتصق على أسطح الصفائح الدموية فبذلك تصبح الصفائح كمستضدات وتؤدي لإنتاج أجسام مضادة. يؤدي ارتباط هذه الأجسام المضادة بالصفائح الدموية إلى تحللها وتحطمها عندما يتم تنشيط المتممة على سطحها. علاج هذه الحالة يعتمد أولا على إيقاف تعاطي المضاد الحيوي. ونسبة لأن هذا المريض يعاني من نزيف وانخفاض في أعداد الصفائح الدموية فإعطاؤه نقل دم (صفائح دموية) إجراء عاجل وضروري لمعالجة الموقف.

فرط التحسس – النوع III

مثل النوع الثاني فإن فرط التحسس – النوع III أيضا متواسط بالأجسام المضادة وغالبا ما تكون من نوعية "ج" ولكن في بعض الأحيان تكون نوعية "م". ولكن فرط التحسس – النوع III موجه لمستضدات ذائبة في الدم أو سوائل الجسم. في الأحوال الطبيعية تتكون مركبات من الأجسام المضادة والمستضدات وتحتوي على عدة جزيئات من الأجسام المضادة والمستضدات. والسرعة التي يتخلص بها الجسم من هذه المركبات المناعية تعتمد على حجم المركب (الفصل الرابع والشكل رقم ٤ , ٥). فإذا كان حجم هذه المعاقد المناعية غير ضخم وأعدادها غير كثيرة فيمكن التخلص منها بسهولة بواسطة جهاز وحيدات النواة البلعمي (mononuclear phagocyte system). يتكون هذا الجهاز من خلايا متحركة (مثل الخلايا البلعمية الكبيرة، الخلايا المتشجرة والخلايا المتعادلة البيضاء) في الكبد والطحال والنخاع العظمي فهذه الخلايا تبتلع حطام الأنسجة والخلايا في الجسم.

"مهندسي صحة الجسم"، في معظم الحالات يتم حمل المعاقد المناعية على سطح كريات الدم الحمراء، والتي ترتبط بها عبر مستقبلات للأجسام المضادة على سطحها، إلى الكبد أو الطحال حيث يتم تحطيمها. ولكن في بعض الحالات عندما يكون تركيز الأجسام المضادة والمستضدات عالياً في نفس الوقت فحجم وكمية المعاقد المناعية التي تتكون تفوق إمكانية التخلص الطبيعية. نتيجة لذلك تتجمع المعاقد المناعية في الأنسجة

ووجود القلوبين المناعي "ج" أو "م" ضمن المركب يمكنه تنشيط المتممة عن طريق المسار التقليدي (الفصل الخامس). يتبع ذلك حدوث التهاب يستهدف موقع ترسب المركب المناعي.

تجدر الإشارة إلى أن مواقع ترسب المعاقد المناعية ليست بالضرورة مواقع مصدر المستضد، فيمكن أن يحدث تلف في الأنسجة السليمة المحيطة بالموقع وبمعنى آخر يتم تحطيم الأنسجة المجاورة " بنيران صديقة".

هنالك عدة مناطق في الجسم تكون عرضة لتجمع وترسب المعاقد المناعية (الشكل رقم ٦ أ-د ,٨).

الكبيبات في الكلى

إن عملية تصفية الدم التي تحدث في هذه الأجزاء من الكلى تجعلها عرضة لترسب مركبات المعاقد المناعية. الالتهاب الذي يعقب تنشيط المتممة ربما يؤدي لتلف مستديم في كبيبات الكلى (التهاب الكبيبات) (Glomerulonephritis). وقصور في وظائف الكلى.

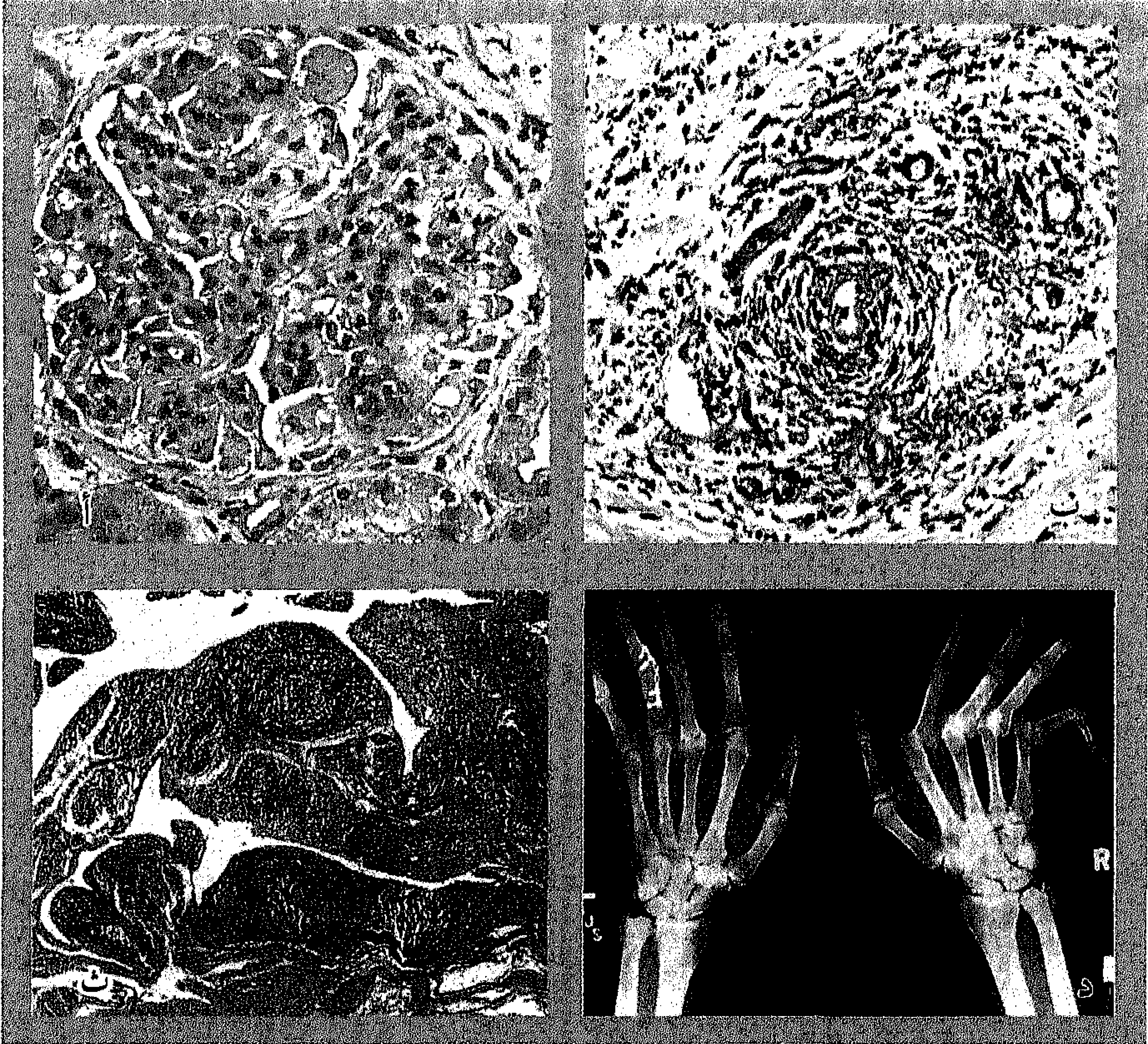
جدران الأوعية الدموية

يمكن للمعاقد المناعية أن تترسب على جدران الأوردة والشرايين، والالتهاب الذي يتبع ذلك ربما يؤدي لتلف الأوعية الدموية (Vasculitis)، يمكن حدوث مثل هذا التلف تحت حيث تكون الأوعية الدموية قريبة من السطح.

الأغشية المحيطة بالمفاصل

لسبب غير معروف فإن الأغشية التي تحيد بكبسولة المفاصل والتي تضم الأجزاء المتحركة من المواقع الشائعة لحدوث ترسب المعاقد المناعية. تنشيط بروتينات المتممة والالتهاب الذي يتبعه ربما يؤدي لتلف كبير في عظام وغضاريف المفصل وفي بعض الأحيان يؤدي لتحطيم كامل وفقدان لحركة المفصل (التهاب المفاصل الروماتيدي). مرضى التهاب المفاصل الروماتيدي مثل الأمراض الروماتيدية الأخرى يظهر خصائص إضافية. فيمكن للقلوبين المناعي "ج" (ق.م.ج) أن يصبح مستضداً وينبه لإنتاج أجسام

مضادة "م" (ق.م.م) ترتبط هذه الأجسام المضادة "ج" ويسمى هذا المركب "عامل الروماتويد أو العامل الروماتيدي" (rheumatoid factor).



الشكل رقم(٦ ,٨). فرد التحسس -النوع الثالث-التهاب الكلى، التهاب جدران الأوعية الدموية، طفح جلدي والتهاب المفاصل (أ) التهاب الكلى لاحظ تجمع الخلايا وحيدة النواة وتلف الأنسجة. (ب) التهاب الأوعية الدموية. يؤدي الالتهاب لتجمع خلايا وحيدة النواة وتلف جدران الأوعية. (ث) التهاب المفاصل الروماتيدي- لاحظ تجمع الخلايا وحيدة النواة، (د) التهاب المفاصل الروماتيدي. تلف الغشاء الداخلي والإنزيمات يؤدي لتحطيم عظام المفاصل.

من المواقع الشائعة لحدوث ترسب المعاقد المناعية ومع حدوث الالتهاب يظهر التفاعل في شكل طفح جلدي.

فبالإضافة إلى هذه المواقع الأربعة، فإن بعض أمراض المعاقد المناعية عامة في توزيعها. وأحسن مثال على ذلك هو مرض الذأب الحمامي الجهازي (systemic lupus erythematosus SLE).

الأشخاص الذين يعانون من هذا المرض لديهم ترسب للمعاقد المناعية والتهابات مصاحبة في مواقع واسعة ومتعددة في الجسم وتضم الكلى والمفاصل والأوعية الدموية وأنسجة العضلات وأعضاء أخرى. ينشأ مرض الذأب الحمامي الجهازي من وجود أجسام مضادة ذاتية ضد الـ "د.ن.أ" المنفرد (ssDNA) أو المزدوج (dsDNA)، أو "ر.ن.أ" (RNA) وبعض الكروموسومات البروتينية (مثل الهستون). ولأن هذه الجزيئات منتشرة وعامة في كل أجزاء الجسم فالالتهابات التي تحدث أيضاً منتشرة وعامة في توزيعها. تفاعلات فرط التحسس – النوع III أمراض تحدث غالباً كردة فعل ثانوية لحالات تزداد فيها احتمالات وجود تركيز عال من المعاقد المناعية. وعلاج هذه الأسباب الأولية يساعد في علاج أمراض فرط التحسس – النوع III.

أمراض المناعة الذاتية

في هذه الأمراض لا يمكن التخلص من المستضد المسبب للمرض ولذلك فالأمراض الناتجة من الاستجابات المناعية ضد مستضدات "الذات" (self-epitopes) تحدث و يكون فيها تنبيه مستمر وإنتاج تركيز عال من الأجسام المضادة في وجود تركيز عال من المستضد في نفس الوقت.

العدوى المتكررة أو المزمنة

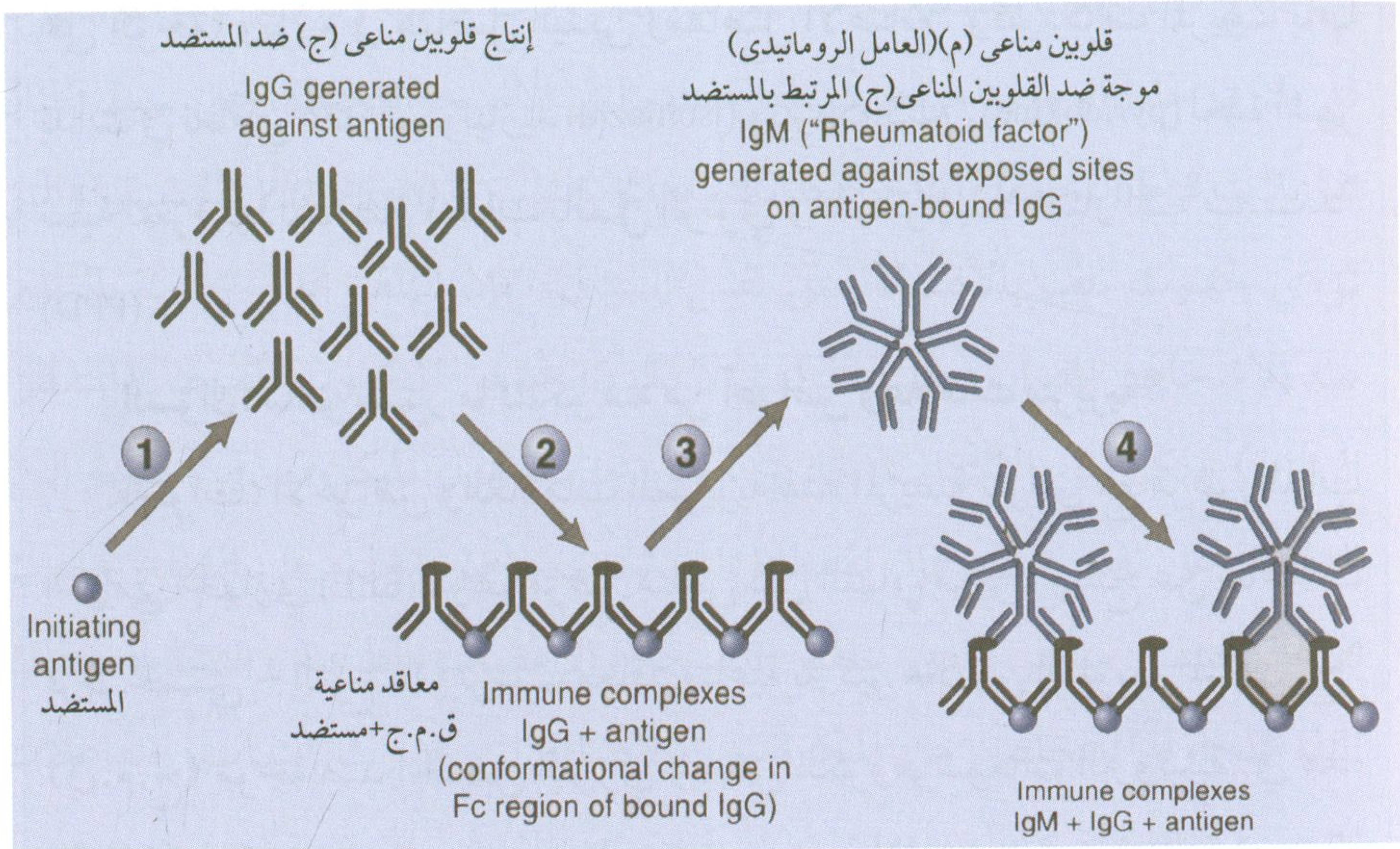
التعرض المزمن لميكروبات ممرضة يؤدي لإنتاج تركيز عال من الأجسام المضادة بصورة مستمرة تمهد لترسب تركيز عال من المعاقد المناعية.

الســــــرطــــــان

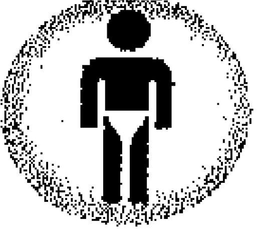
الوجود المستمر لمستضدات تنفصل عن الأنسجة السرطانية تؤدي إلى إنتاج أجسام مضادة بصورة مستمرة تصل لتركيز عال مثل الوضع في أمراض المناعة الذاتية.

العلاجات المتكررة

وجود أدوية وعقاقير في الجسم بصورة متكررة ربما يؤدي عند بعض الأشخاص إلى إنتاج أجسام مضادة بنسبة عالية والتي قد تؤدي لترسب المعاقد المناعية في حالة وجود جزيئات العلاج بنسبة عالية.



الشكل رقم(٧ ,٨). تكوين العامل الروماتيدي. (١) الخطوة الأولى هي إنتاج (ق م ج)ضد المستضد. (٢) ارتباط المستضد بالقلوبين المناعي يؤدي لتغيير في شكل القلوبين وظهور مواقع جديدة (٣) يتم إنتاج (ق. م. م) ضد المواقع الجديدة في (ق. م. ج) وهذا يسمى العامل الروماتيدي. (٤) يرتبط (ق م م) مع المواقع الجديدة على (ق. م. ج) وتؤدي ذلك لتكوين معاقد مناعية.



(حالة مرضية ٤ ,٨).

واندال ، إمرأه تبلغ من العمر ٣٦ سنة. حضرت وهي تشكو من أعراض متمثلة في ألم وشعور بالحكة وألم في المفاصل ونقصان في الوزن وارتفاع في درجة الحرارة وإرهاق مستمر لعدة أسابيع. فحص الدم أوضح وجود أجسام مضادة ضد الحمض النووي مع تحديد ضد الـ "د.ن.أ الثنائي"(ds DNA) وفقر دم وبروتين في البول (مما يعني تلف في الكلى). الفحص السريري أوضح طفح جلدي (وطفح شبه بالفراشة على الوجه) وتورم في مفاصل اليدين ومفاصل الأصابع. وقد ذكرت المريضة بأنها بدأت في تعاطي عقار أيسونيازيد (isoniazid) وبيرودوكسين (pyridoxine) لعدة أشهر نسبة لتعرضها لشخص مصاب بالسل الرئوي وكان موجباً لاختبار الـ "ب.ب.د" (PPD).

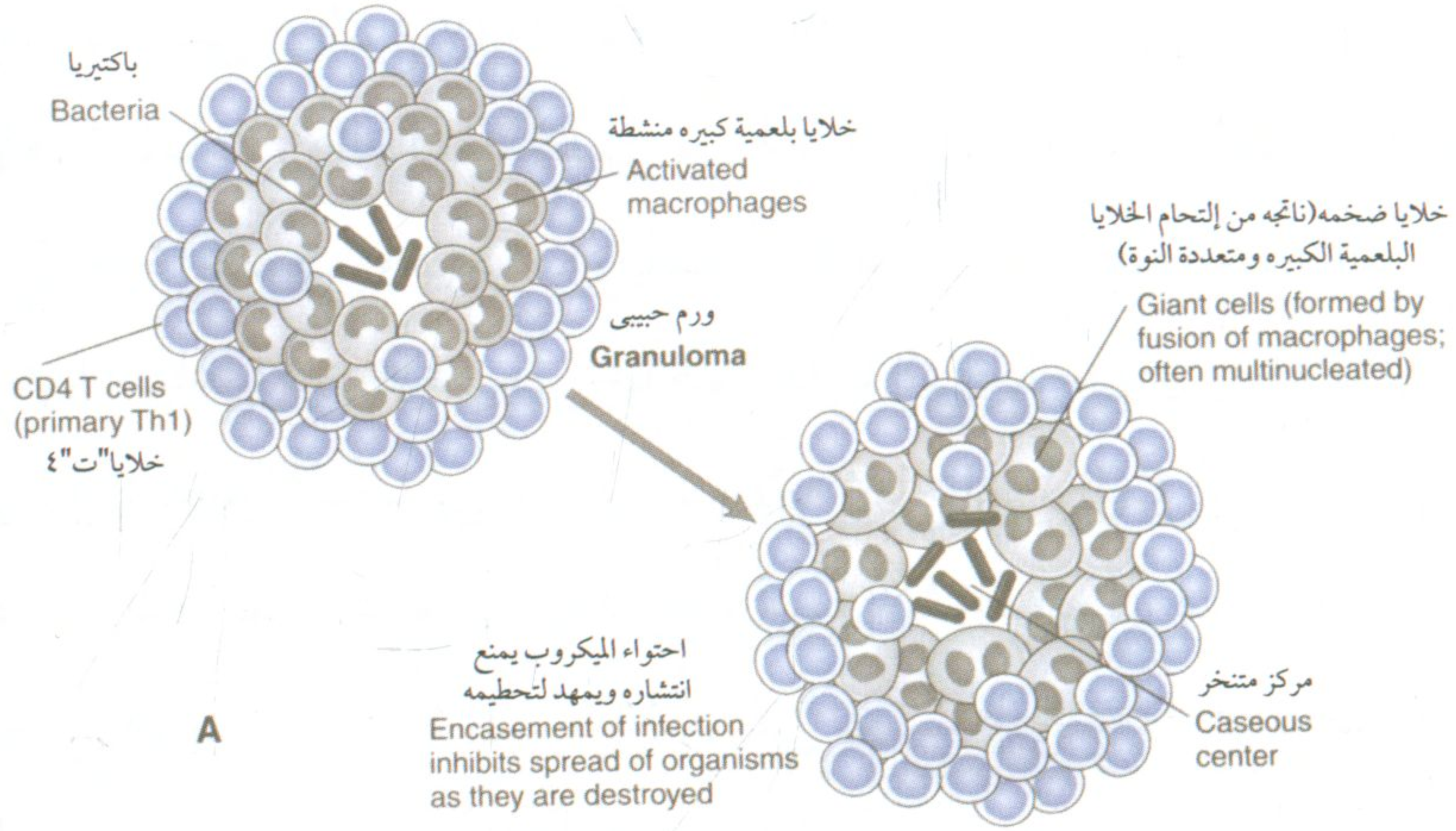
السؤال: ماهو تفسير ما تشكو منه من أعراض وعلامات سريرية؟

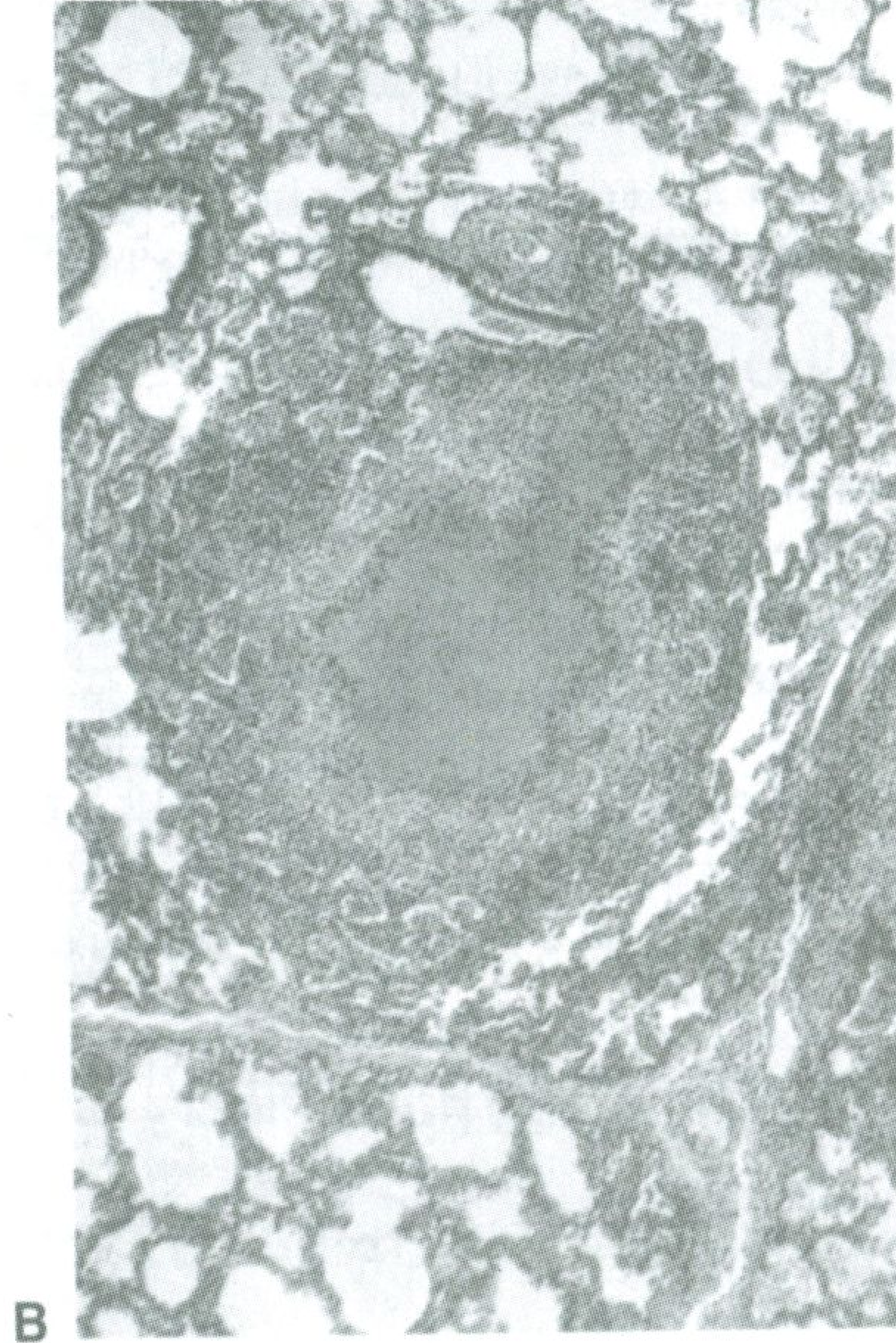
الجواب: الأعراض والعلامات السريرية لهذه المريضة تتوافق مع مرض الذأب الحمامي الجهازي (SLE) ، وهو مرض مناعي ذاتي التهابي مزمن. وينتج عن تفاعلات فرط تحسسي – النوع III وترسب معاقد مناعية بتركيز عال من القلوبين المناعي "ج" (ق.م.ج) موجه ضد الحمض النووي وبعض الكروموسومات البروتينية. في هذه الحالة ربما يكون السبب راجعا لاستخدام عقار الإيسونيازيد وبإيقاف استعماله يتوقع اختفاء الأعراض السريرية في خلال أسابيع إن شاءالله. الكشف عن أجسام مضادة ضد الهيستون ربما تساعد في تأكيد التشخيص.

فرط التحسس – النوع IV

على خلاف تفاعلات فرط التحسس النوع I و II و III المتواسطة بالأجسام المضادة

فإن فرط التحسس – النوع IV متواسط – بالخلايا. ولا تلعب بروتينات المتممة أي دور في هذا التفاعل. والغالبية العظمى من هذا التفاعل التحسسي متواسطة بخلايا "ت٤" المتأخرة الحدوث. وكما ذكر في الفصل ٥، فالخلايا البلعمية الكبيرة التي تحدث تلفاً في هذا التفاعل غير محددة. فهي تهاجم الخلايا التي بها عدوى والخلايا السليمة. ويسمى هذا التفاعل التحسسي المتأخر نسبة لأنه يحتاج إلى ٢ إلى ٤ أيام (بعد التعرض للمستضد) حتى تظهر علامات التفاعل. وتجدر الإشارة إلى أن هذا التفاعل ثانوي وناتج عن وجود خلايا "ت٤ المساعدة١" والتي تم تنشيطها مسبقاً. في معظم الأحيان يتم إنتاج هذه الخلايا المنشطة نتيجة التعرض لميكروبات ممرضة وتؤدي لحدوث التهاب قد يكون حادا أو مزمنا فيحدث تلفاً مستديماً في الأنسجة المحيطة. على سبيل المثال تفاعلات فرط التحسس المتأخر ضد بكتيريا مثل الليستريا (Listeria) أو الليشمانيا والتي تؤدي لحدوث تلف بالأنسجة. على نفس السياق، فإن التلف الذي يحدث بالرئتين عند الأشخاص المصابين بالسل الرئوي لا يكون ناتجاً من الميكروب الممرض (المتفطرة الرئوية) ولكن من الالتهاب الخلوي الذي يحدث حول الميكروب في أنسجة الرئة الدقيقة. على نفس النهج فإن المتفطرة التي تسبب مرض الجذام هي الدافع لحدوث تفاعل تحسس متأخر يؤدي لتلف الأنسجة والأعصاب الطرفية والتشويه. وذلك أثناء المحاولة للتخلص من الميكروب. بالإضافة إلى حدوث التهاب، فتفاعلات التحسس المتأخرة تحاول منع انتشار الميكروب وذلك عن طريق تكوين ورم حبيبي حول الميكروب (granuloma) . هذه الأورام المحببة تتكون من خلايا ليمفاوية وخلايا بلعمية والتي تحيط بالميكروب أثناء تحطيمه (الشكل رقم ٨أ، ب ,٨). بقايا هذه الخلايا المحطمة هي ما يعرف بالتيوبيركل (tubercle) والتي تتواجد في أنسجة المرضى المصابين بالسل الرئوي.





الشكل رقم(٨,٨). الأورام المحببة في فرط التحسس من النوع الرابع. تتكون هذه الأورام بخلايا «ت»٤ والخلايا البلعمية الكبيرة بهدف عزل الميكروب الممرض وضع انتشاره ريثما يتم تحطيمه. في هذه الفترة تلتصق الخلايا البلعمية الكبيرة مكونة خلايا ضخمة متعددة النواة. تتكون أيضاً مناطق تشبه الجبن ناتجة من تحلل الميكروب وكريات الدم البيضاء.

الحساسية التلامسية

وهي نوع خاص من فرط التحسس المتأخر والمسببات في هذه الحالات ليست ميكروبات ولكن مواد كيميائية تلتصق ببروتينات على سطح . في بعض الحالات تغير هذه المواد الكيميائية البروتينات فتصبح مستضدات جديده تسمى (neoantigens). في حالات أخرى تعمل هذه المواد الكيميائية كمستضدات ناقصة (haptens) والتي عند ارتباطها بخلايا الجسم تحفز حدوث استجابات مناعية (انظر مناقشة haptens في الفصل ١). هذه الجزيئات الخلوية المتغيرة والمستضدات الجديدة والجزيئات المرتبطة بالهابتينات يتم معالجتها وعرضها مرتبطة بجزيئات مركب التوافق النسيجي II حيث يمكنها تنشيط خلايا "ت٤ المساعدة ١" والتي بدورها تنشط الخلايا البلعمية الكبيرة لإحداث تفاعل تحسس متأخر. عدد من حالات الحساسية التلامسية يحدث في أماكن صناعية حيث يتعرض جلد العمال لكيماويات متفاعلة مثل المعادن الثقيلة. من الأمثلة المعروفة التحسس من ذيفان الأيقي (poison sumac, poison oak, poison ivy) . هذه التفاعلات تنتج من تفاعل لمادة الكاتيكول (catechols) وهي جزيئات متفاعلة تنتجها الأوراق في هذه النباتات.

بعض تفاعلات فرط التحسس – النوع IV تسببها خلايا "ت٨" المسممة للخلايا (CD8+ Cytotoxic cells) بعض المواد الكيميائية يمكنها اختراق غشاء الخلايا والارتباط ببروتينات سايتوبلازمية محدثة بذلك مستضدات جيدة. عندما يتم معالجة هذه البروتينات المتغيرة وتحليلها لعرضها مع جزيئات مركب التوافق النسيجي I، تصبح الخلايا المصابة عرضة للتحطيم بخلايا "ت٨". (الشكل رقم ٩ , ٨).



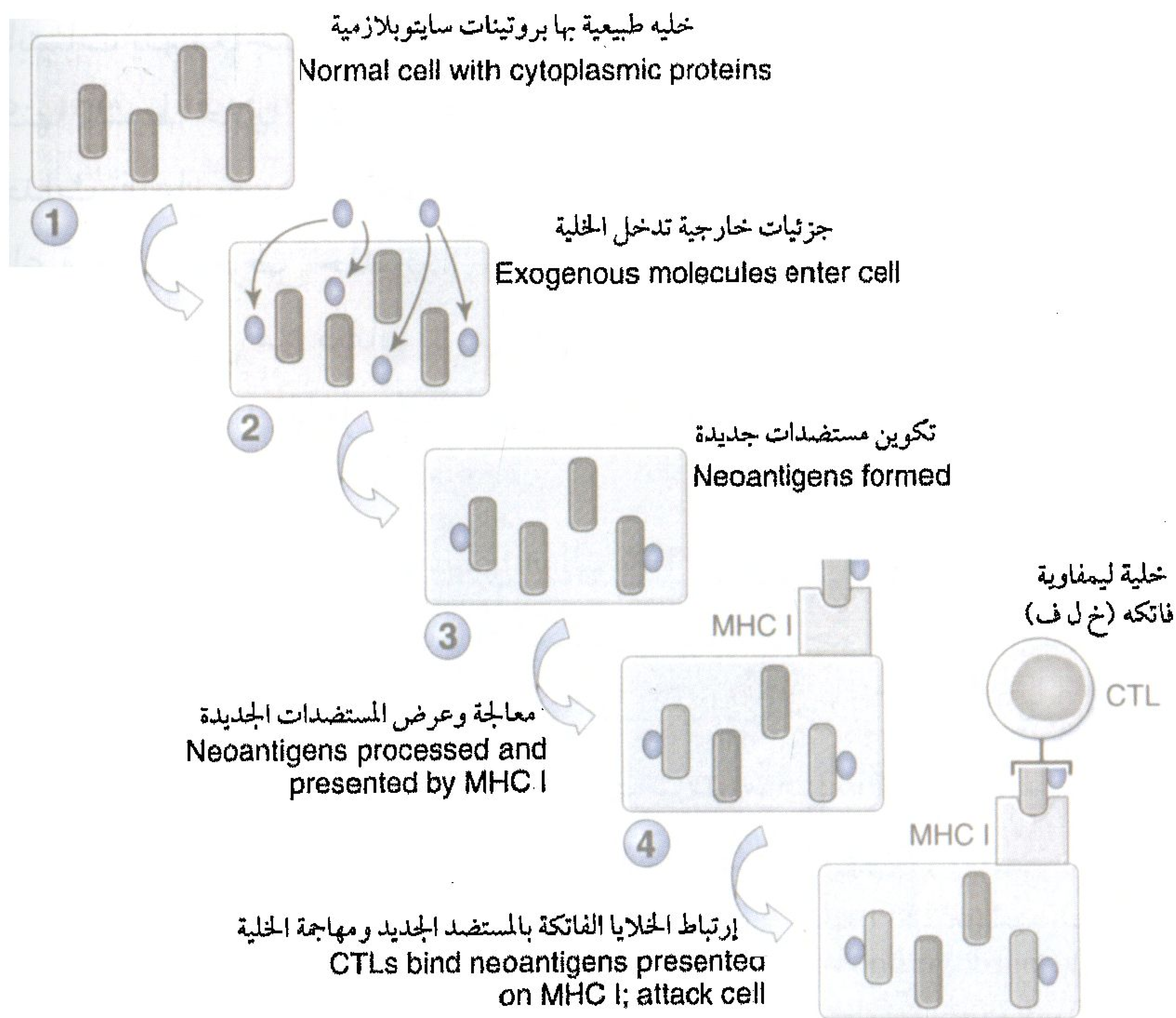
(حالة مرضية ٥ , ٨).

أنابيل، بنت عمرها ١٢ عاما وقد ذهبت في رحلة لمخيم، بعد يومين من رجوعها من المخيم لاحظت في يدها اليسرى وجود طفح واحمرار وضغوط متوازية على الجلد مصحوبة بحكة.

السؤال: ماهو التفسير لهذه الأعرض؟

الجواب: التوقيت والمكان وشكل الالتهاب تشير لإصابها بتحسس ذيفان

الأيفى (Poison ivy) وهذا تفاعل فرط تحسس متأخر. أنواع أخرى شائعة للحساسة التلامسية تكون نتيجة التلامس مع مادة النيكل أو اللاتكس (Latex) أو الروائح. الاختبار التلامسي الجلدي يساعد في التشخيص يشتمل العلاج على مركبات الكورتيزون الموضعية ومضادات الهستامين. يمكن إعطاء حبوب الكورتيزون في الحالات الحادة.



الشكل رقم(٩ ,٨). تعاملات فرط التحسس من النوع الناتجة عن خلايا «ت» ٨. خلية طبيعية (١) يمكن اختراقها بمواد خارجية (٢) ترتبط بالبروتينات داخل الخلية وتكون مستضدات جديدة (٣) تتم معالجة المستضد الجديد بواسطة خلايا بلعمية ويتم عرض الببتايد مع جزيئات مركب التوافق النسيجي I على سطح الخلية (٤) يتم التعرف عليها بخلايا «ت» ٨ (٥) وتقوم هذه الخلايا الفاتكة بتحطيم الخلية.

ملخص

• يطلق لفظ فرط التحسس على الحالات المرضية التي تسبب تلفاً في الأنسجة نتيجة تفاعلات مناعية، وهناك أربعة أنواع من تفاعلات فرط التحسس I، II، III و IV.

• تفاعلات فرط التحسس – النوع I تتسبب في حدوثها القلوبينات المناعية الأرجية (ق.م.ي) والخلايا البيضاء المحببة والتي تشمل الخلايا البدينة أو الخلايا القاعدية. يعرف أيضا النوع I بفرط التحسس المباشر نسبة لإمكانية حدوثه في خلال دقائق أو ساعات من التعرض للمستضد. أيضا تعرف بتفاعلات صدمة الحساسية. تتفاعل حالات فرط التحسس المباشر مع جزيئات غير ممرضة. ويعمل القلوبين المناعي الأرجي كمستقبل على سطح الخلايا البدينة والخلايا القاعدية وعند تفاعله مع المستضدات يؤدي لإفراز جزيئات التهابية مخزونة في حبيبات سايتوبلازمية داخل هذه الخلايا. ارتباط القلوبنات المناعية الأرجية على سطح الخلاية يؤدي لإرسال إرشادات إلى داخل الخلية تؤدي لإفراز الحبيبات السايتوبلازمية. وتحتوي هذه الحبيبات على وسائط كيميائية تؤدي لحدوث الالتهاب وتضم مادة الهستامين.

• تحدث تفاعلات فرط التحسس – النوع II نتيجة ارتباط أجسام مضادة (غالبا من نوعية القلوبين المناعي "ج" وبعض الأحيان "م") بمستضدات مرتبطة بأغشية الخلايا أو بالأنسجة خارج الخلايا. معظم هذه الحالات تكون نتيجة مناعة ذاتية حيث يهاجم الجهاز المناعي أنسجة وخلايا الجسم كما يحدث في متلازمة "قوود باستر". في حالات أخرى تكون القلوبينات المناعية موجهة لجزيئات أصلها من خارج الجسم ولكنها ارتبطت بأسطح خلايا ذاتية. على سبيل المثال بعض حالات فقر الدم التحللي [(hemolytic anemia) .

• تحدث تفاعلات فرط التحسس – النوع III نتيجة تجمع وترسب أعداد كبيرة من مركبات الأجسام المضادة المتفاعلة مع المستضدات الذائبة. هذه التفاعلات متواسطة بالأجسام المضادة من نوعية "ج" (ق.م.ج) وفي بعض الأحيان القلوبين المناعي "م" (ق.م.م). في الحالات الطبيعية تحدث معاقد مناعية أو مركبات بين الأجسام المضادة

والمستضدات. يمكن للأجسام المضادة في هذه المعاقد تنشيط المتممة عبر المسار التقليدي وتؤدي لحدوث التهاب في موقع ترسب المعاقد المناعية. هنالك أربعة مواقع في الجسم أكبر عرضة لترسب المعاقد المناعية وتشمل هذه كبيبات الكلى، جدران الأوعية الدموية، الأغشية الساينوفية في المفاصل. بالإضافة إلى ذلك فبعض حالات أمراض المعاقد المناعية تكون جهازية ومنتشرة في معظم أعضاء الجسم (على سبيل المثال مرض الذأب الحمامي الجهازي).

- تحدث تفاعلات فرط التحسس - النوع III بصورة ثانوية لحالات تكون فيها قابلية عالية لإنتاج معاقد مناعية بتركيز عالٍ مثل أمراض المناعة الذاتية، العدوى الميكروبية المزمنة أو المتكررة، السرطان والعلاج المتكرر بالعقاقير.
- تفاعلات فرط التحسس - النوع IV متواسطة كليا بالخلايا. معظم هذه الحالات ناتجة من تفاعلات متأخرة متواسطة بخلايا "ت٤". تفاعلات فرط التحسس المتأخرة تهدف لمنع انتشار الميكروبات وذلك باحتوائها داخل أورام حبيبية تتكون من خلايا ليمفاوية وخلايا بلعمية. تحيط هذه الخلايا بالميكروبات داخل الورم الحبيبي وتبدأ في تحطيمها.

الحساسية التلامسية نوع خاص من حالات فرط التحسس المتأخر حيث المسبب ليس بميكروب ممرض ولكنه مادة كيميائية متفاعلة ترتبط ببروتينات الخلايا السطحية.

مراجع مقترحة

Dombrowics D.Capron M. Eosinophils , allergy and parasites. Curr Opin Immunol 2001; 12 : 728 .

Gould HJ. Sutton BJ. Beavil AJ .etal . The biology of IgE and the basis of allergic disease . Annu Rev Immunol 2003 ;21: 579.

Janeway CA . Travers P. Walport M. Shlomchik P. Allergy and hypersensitivity. In Immunobiology: The immune system in health and disease ,5th ed. Philadelphia:

Garland Publishing 2001.

Robbie –Ryan M . The role of mast cells in allergy and autoimmunity . Curr Opin Immunol 2002;14: 728.

Wills –Karp M. Khurana .Hershey GK. Immunological mechanisms of allergic disorders .In Paul WE, ed. Fundamental immunology,5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & wilkins,2003.

Zeiss CR. Pruzansky JJ. Immunology of IgE - mediated and other hypersensitivity states .In Grammar LC .Greenberger PA .eds. Pattersons allergic diseases.6th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & wilkins,2002.

أسئلة مراجعة

إرشادات: تتبع المعلومات المرقمة أو المعلومات الناقصة عدة إجابات، اختر إجابة واحدة صحيحة.

١ – عندما يتم إفراز مادة الهستامين في التهاب حاد تؤدي إلى ...... نفاذية الأوعية الدموية و .... تحرك السوائل خارج الأوعية الدموية.

أ) زيادة / منع.
ب) زيادة/ دفع.
ج) نقصان / دفع.
د) نقصان / منع.
هـ) زيادة / لا تأثير.

٢ – في مرض الذأب الحمامي الجهازي(SLE) ، التلف الذي يحدث في الكلى يعود أساسا إلى:

أ) خلايا "ت" (مسممة للخلايا) وموجهة ضد خلايا أنابيب الكلى.
ب) تفاعلات فرط تحسس – النوع II موجهة ضد مستضدات الذات في الكلى.
ج) ترسب معاقد مناعية غير ذائبة في كبيبات الكلى وتنشيط المتممة.

د) إفراز الهستامين بواسطة القلوبينات المناعية الأرجية.

هـ) تفاعلات فرط تحسس متأخرة ضد ميكروبات في الكلى.

٣- عند تعرض العمال في المصانع لمعادن ثقيلة ربما تحدث لديهم تفاعلات حساسية تلامسية، السبب في هذا التفاعل الالتهابي هو:

أ) قلوبين مناعي "ج" (ق.م.ج).

ب) قلوبين مناعي "ي" (ق.م.ج).

ج) الخلايا الطبيعية القاتلة.

د) خلايا "ت المساعة ١" والخلايا البلعمية الكبيرة.

هـ) ترسب معاقد مناعية وتنشيط المتممة.

٤- في تفاعلات فرط التحسس المباشر - النوع I ، من أهم الأسباب التي تحدد طبيعة الأعراض هو:

أ) تركيز بروتين المتممة ٤ (م٤).

ب) تركيز بروتين المتممة ٣ (م٣).

ج) توزيع وموقع المستضد.

د) تركيز الخلايا الطبيعية القاتلة.

هـ) درجة ترسب المعاقد المناعية.

٥-أمراض المناعة الذاتية مثل مرض الذأب الحمامي الجهازي يمهد للمريض إمكانية تطور أي من هذه الأمراض لاحقاً:

أ) فرط تحسس مباشر.

ب) فرط تحسس متأخر.

ج) مرض قصور في المناعة.

د) حساسية تلامسية.

هـ) مرض معاقد مناعية.

٦- أي من هذه المناطق التشريحية يكون غالبا هدفاً لترسب المعاقد المناعية:

أ) الدماغ.
ب) الكبد.
ج) العيون.
د) الكلى.
هـ) العظام.

٧- مرض المفاصل الروماتيدي يتميز بوجود "عامل الروماتويد". مِمَّ يتكون هذا العامل؟

أ) قلوبينات مناعية "م" ضد مستضدات مرتبطة بقلوبين مناعي "ج".
ب) مستحث الخلايا ٤ و ١٠ (م خ ٤)، (م خ ١٠).
ج) م٥ أ.
د) القلوبين المناعي الإفرازي "أ" مرتبط بغشاء سايتوفيوم مع تنشيط المتممة بالمسار البديل.
هـ) معاقد مناعية مكونة من القلوبين المناعي "ي" ومستضدات.

٨- طفل يبلغ من العمر ٦ سنوات حضر لقسم الطوارئ يعاني من طفح جلدي وصعوبة في التنفس بدأت بعد دقائق من تناوله بسكويت يحتوي على الفول السوداني وقد لاحظت والدته أعراضاً شبيهه بتلك ولكنها بسيطة قبل عدة أشهر عندما تناول غذاء يحتوي على الفول السوداني. بناء على ذلك فهنالك اشتباه في وجود حساسية في الفول السوداني. أي من هذه العلاجات يجب إعطاؤه فوراً:

أ) إعطاء أدرينالين.
ب) إعطاء لقاح حساسية ضد الفول السوداني.
ج) إعطاء مضادات لمستقبلات الهستامين.
د) وضع كريم مرطب على الطفح.
هـ) لا يحتاد لأي علاج.

٩- حضرت امرأه تبلغ من العمر ٥٠ عاماً، وهي تعاني من آلام وأورام والتهابات

بمفاصل اليدين والركبتين وقد ذكرت أن هذه الحالة بدأت تزداد سوءا تدريجيا في خلال السنتين السابقتين. التشخيص يضع احتمال التهاب المفاصل الروماتيدي. أي من هذه الاختبارت يعطي نتيجة مفيدة للتشخيص

أ) ازدياد تركيز مضادات القلوبينات المناعية.

ب) تعداد خلايا "ت٤".

ج) تعداد خلايا "ت٨".

د) تركيز القلوبينات المناعية.

هـ) تركيز الهستامين.

١٠- امرأه تبلغ من العمر ٢٥عاما، حضرت للمستشفى وهي تعاني من طفح على الوجه وآلام وأورام في المفاصل. اتضح من اختبارات الدم وجود وظائف كلى غير عادية وفقر دم. أي من هذه الأمراض يتلاءم مع الأعراض التي ذكرت.

أ) تفاعلات فرط تحسس مباشر.

ب) تفاعلات فرط تحسس متأخر.

ج) فقر دم تحللي ناتج من العقاقير.

د) مرض معاقد مناعية.

هـ) حساسية تلامسية.

الفصل التاسع

المناعة الذاتية والتحمل المناعي

• خطورة الاستجابات ضد "الذات" • التحمل الذاتي • فقد التحمل الذاتي • الأمراض الناتجة من الاستجابات الخلوية والخلطية• الأمراض التي تصيب عضو واحد (المحددة) • الأمراض التي تصيب عدة أعضاء (المتعددة).

المقدمـــة

في هذا الفصل نستعرض كيف يمنع الجهاز المناعي الاستجابات ضد "الذات" والتبعات التي قد تحدث عند فقدان هذه الخاصية. نجد في الجهاز المناعي عدة آليات تمنع التفاعل ضد "الذات" وتتداخل هذه الآليات لإعطاء الحماية الكافية. فقدان إحدى أو عدة من هذه الآليات يؤدي للمناعة الذاتية حيث يهاجم الجهاز المناعي خلايا وأنسجة الجسم السليمة التي وجد أساسا لحمايتها.

خطورة الاستجابات ضد "الذات"

وظيفة الجهاز المناعي هي مهاجمة "غير الذات" وترك "الذات" غير متأثرة. يتمكن الجهاز المناعي الطبيعي من القيام بهذا التميز بواسطة مستقبلات مبرمجة جينيا يمكنها

التعرف على جزيئات تظهر على معظم الميكروبات. بالنسبة لخلايا جهاز المناعة المكتسبة فتوجد مستقبلات تم إنتاجها بواسطة السومات يمكنها القيام بهذا التميز ومعرفة "الذات". بعض الطرق التي تمنع التفاعل ضد "الذات"، مثل الانتقاء السلبي لخلايا "ت" التي يمكنها التفاعل ضد الذات، في الغدة التوتية قد تمت مناقشتها في الفصل الخامس. إذا فشلت هذه الآليات في التمييز بين "الذات" و "غير الذات" تحدث تبعات خطيرة تهدد الحياة، ففي حالة فقدان هذا التمييز بين "الذات" و "غير الذات" يحدث تلف وتحطيم لأنسجة وأعضاء الجسم. أمراض المناعة الذاتية غير نادرة وتحدث بمعدلات مرتفعة ومثيرة. فأي شخص بالتأكيد يعرف شخص آخر مصاب بمرض المفاصل الروماتيدي أو الصدفية أو M.S أو مرض الذأب ألحمامي الظهاري أو أمراض مناعة ذاتية أخرى (الجدول رقم ١ ,٩). أمراض المناعة الذاتية على سبيل المثال ربما تؤدي إلى زيادة احتمال حدوث أمراض المعاقد المناعية (فرط التحسس – III، فصل الثامن).

لقد لاحظ عدة من علماء المناعة الأوائل خطورة المناعة الذاتية ونذكر منهم بول إرليخ الذي وصفها "برعب التسمم الذاتي". منذ هذه الملاحظات الأولى اتضح أن بعض هذه الأمراض يكون محدوداً (الجدول رقم ١ ,٩) والبعض الآخر (مثل مرض المفاصل الروماتيدي ومرض العضلات المتعدد (Polymyositis) والتهاب المفاصل المتفاعل (Reactive arthritis) ومرض (scleroderma) ومرض الذأب الحمامي الظهاري (SLE) تكون أعراضها شاملة وذلك لأن المستضد يتواجد في عدة أجزاء من الجسم. تلعب العدوى الميكروبية في بعض الأحيان دوراً في تعتيم التمييز بين "الذات" و "غير الذات" وذلك لأن تطور بعض أمراض المناعة الذاتية مرتبط بالتهابات ميكروبية معينة. أيضا تؤدي العوامل الجينية التي تؤدي للتنوع المناعي بين الأشخاص المختلفين إلى وجود أشخاص لهم قابلية لحدوث أمراض مناعة ذاتية لديهم. وقد تم رصد عدة جينات وجد أنها مصحوبة بقابلية أكثر لحدوث بعض أنواع أمراض المناعة الذاتية. وقد وجد في الإنسان أن هنالك جينات في مركب جينات الخلايا البيضاء (HLA) أكثر تواجدا لدى من يعانون من مرض مناعة ذاتية محدد. وقد تمت في حيوانات التجارب ملاحظة أن بعض جينات مركب التوافق النسجي وغيرها من الجينات تؤدي لتطور المناعة الذاتية.

الجدول رقم(١ , ٩). أمراض المناعة الذاتية

المرض	الهدف الأساسي	الأنسجة المتأثرة
الالتهاب الفقاري المفصلي	غير معروف	الجزء الأسفل من الفقرات
فقر الدم التحللي الذاتي	جزيئات على سطح كريات الدم الحمراء	كريات الدم الحمراء
مرض كرونز	غير معروف	الأمعاء
متلازمة قودباسشر	النوع IV من الكولاجين بالأغشية	الكلى ، والرئة
مرض قريفز	مستقبل الهرمون المحفز	الغدة الدرقية
التهاب الغدة الدرقية (هاشيموتو)	قلوبين الغدة الدرقية	الغدة الدرقية
النوع ١ من داء السكري المعتمد على الأنسولين	إنزيم جاد؛بروتين الأنسولين، خلايا "بيتا"	جزر خلايا "بيتا" في البنكرياس
عقم الذكور	غير معروف	قنوات السائل المنوي
M.S	بروتين المايلين	المايلين
Myasthenia gravis	مستقبل الأسيتايل كولين	العضلات
الحمى الروماتيزمية	بروتين "م" في المكورات العقدية ومستضدات عضلات القلب	صمامات القلب
التهاب المفاصل الروماتيدي	غير معروف	غشاء المفاصل والمفاصل
Pemphigus Vulgaris	ديزموقلين -٣	
الصدفية	غير معروف- بعضها مصحوب بميكروب المكورات العقدية	
مرض رايترز التهاب المفاصل التفاعلي	احتمال الارتباط ببعض الميكروبات الممرضة	مفاصل الأرجل، العيون، الأعضاء التناسلية، الجهاز البولي والجهاز الهضمي

تابع الجدول رقم(٩ , ١).

المرض	الهدف الأساسي	الأنسجة المتأثرة
Sclerodecma	إس سي ل-٧٠	النسيج الضام
متلازمة سجوقرن	أر.أو/ إس إس-أ	قنوات الدموع
الذأب الحمامي الجهازي	الحمض النووي والصبغات الوراثية	الأوعية الدموية، العضلات، المفاصل، الكلى
Thrombocy to Penic Purpura	جزيئات إنتقرين الصفائح الدموية	الصفائح الدموية
Ulcerative colitis	غير معروف	الأمعاء (الدقيقة والغليظة)
التهاب القرنية	بيتا - كريستالين وبروتينات أخرى	العيون

الجدول رقم(٢ , ٩). أمثلة لأمراض مناعة ذاتية محددة الموقع

المرض	الموقع
متلازمة قود باسشر	الكلى والرئة
التهاب الغدة الدرقية (هاشيموتو)	الغدة الدرقية
داء السكري المعتمد على الأنسولين النوع I	خلايا "بيتا" في البنكرياس
التآكل المتعدد (M.S.)	المخ والحبل الفقري
مرض كرونز	الأمعاء
متلازمة سجوقرن	القنوات الدمعية

يبدو أن المناعة الذاتية وضع معقد له عدة آليات وعدة أسباب وعدة عوامل تؤدي لحدوثها. والشيء المشترك بين كل هذه العوامل هو أنها تؤدي لكسر إمكانية الجهاز المناعي في عدم مهاجمة "الذات" أو بمعنى آخر إبطال آلية التحمل المناعي الذاتي (self tolerance).

التحمل المناعي الذاتي

لا بد أن تبدأ مناقشة المناعة الذاتية بمناقشة التحمل المناعي الذاتي، وهي الحالة الطبيعية والمثلى التي تبقى آليات الجهاز المناعي الدفاعية موجهة نحو العوامل الخارجية مثل الميكروبات الممرضة والذيفانات الميكروبية. هذا لا يعني أن الجهاز المناعي لا يتعرف على أنسجة وخلايا "الذات" ، فمن الواضح أنه يمكنه ذلك حيث إن التعرض على "غير الذات" يجب أن يُبنى على معلومات عما هو "الذات". التحمل المناعي يتطلب من الجهاز المناعي أنه حين يتعرف على "الذات" يجب أن يتخذ إستراتيجية غير مهاجمة. هنالك عدة آليات تستخدم لذلك الغرض. بعضها يتخلص من الخلايا التي يمكن أن تتفاعل ضد "الذات" وبعضها يبطل مفعول بعض هذه الخلايا التي تسربت عبر آليات المسح والمراقبة. ووجدت طريقها إلى الدورة الدموية. وبما أنه أصبح لدينا وعي متزايد بهذه الآليات الطبيعية التي تحافظ على التحمل المناعي الذاتي فيمكن مضاعفتها بطرق علاجية لدى الأشخاص الذين فقدوا هذه الآلية.

التحمل المناعي المركزي:

تبدأ المحاولات الأولى لمنع الاستجابات المناعية الذاتية في مراحل التطور الأولية لخلايا "ت" و "ب". في هذه الفترة تتم برمجة خلايا "ت" و "ب" للاستجابة عند ارتباط مستقبلات المستضدات على سطحها، فعندما تبدأ هذه الخلايا دورتها في الجسم وعبر الأعضاء الليمفاوية الطرفية تستجيب عند ارتباط مستقبل المستضد على سطحها وذلك بزيادة نشاطها وتكاثرها بوجود إشارات تنبيه إضافية. ولكن كما تم مناقشته في الفصل فإن الخلايا التي يمكنها التفاعل ضد "الذات" يتم التخلص منها قبلَ مغادرتها الأعضاء الليمفاوية المركزية حيث يتم تطورها وهذا ما يعرف بالتحمل المناعي المركزي.

تتعرض الخلايا الليمفاوية في الغدة التوتية أثناء الانتقاء السلبي لعدة مستضدات "ذاتية" على سطح الخلايا المقدمة للمستضدات (الشكل رقم ٥ ,٥ للمراجعة). خلايا "ت" التي ترتبط مستقبلاتها بمستضدات "الذات" (والتي يتم عرضها مرتبطة بمركب

التوافق النسيجي I أو II ، تستقبل ما يعرف بإشارة الموت (death signal) نتيجة لذلك الارتباط ومن ثم تتحطم بالموت المبرمج (apoptosis) . خلايا "ت" التي لا ترتبط بمستضدات "الذات" تنجو من الانتقاء السلبي وتخرج من الغدة التوتية. هذه الخلايا تتفاعل عند ارتباط مستقبل المستضد على سطحها بالانقسام والتكاثر. نتيجة للانتقاء الإيجابي والسلبي فإن حوالي ٩٩٪ من الخلايا الليمفاوية التي بدأت مراحل تطور في الغدة التوتية يتم التخلص منها. تضم هذه مجموعة كبيرة من الخلايا التي لديها إمكانية التفاعل ضد "الذات"، فبذلك لا تدخل الدورة الدموية وتكون مصدر حدوث استجابات مناعية ذاتية.

تمر خلايا "ب" الليمفاوية أيضاً بنوع من الانتقاء السلبي في النخاع العظمي، فعندما تظهر مستقبلات المستضدات على سطحها (قلوبينات مناعية "م") تكون في وضع يمكنها من الارتباط بجزيئات في البيئة المحلية المحيطة بها تتلاءم مع المستقبلات على سطحها. في حالة عدم وجود ميكروبات في النخاع العظمي تضم هذه الارتباطات مستضدات ذاتية. في هذه المرحلة من برنامج التطور يؤدي الارتباط بمستضدات الذات إلى الموت المبرمج وبذلك يتم التخلص من خلايا "ب" التي لديها إمكانية التفاعل ضد الذات. يجب أن نتذكر أنه ليس بالضرورة أن تتواجد كل مستضدات الذات في النخاع العظمي. خلايا "ب" التي تنجو من مرحلة الانتقاء بعدم ارتباطها بمستضدات تتفاعل لاحقا عند ارتباطها بمستضدات في العقد الليمفاوية بزيادة نشاطها وتكاثرها.

التحمل المناعي الطرفي

تتخلص آلية التحمل المركزي من عدد كبير من الخلايا الليمفاوية التي يمكنها التفاعل ضد "الذات" في الأعضاء المناعية المركزية ولكن بعض الخلايا تتسرب وتدخل الدورة الدموية وهي تحمل إمكانية التعرف والتفاعل ضد مستضدات "الذات". فعلى سبيل المثال لا يتوقع أن تكون كل مستضدات "الذات" متواجدة في الغدة التوتية والنخاع العظمي في مرحلة الانتقاء السلبي، فلذلك توجد عدة آليات أخرى تعرف

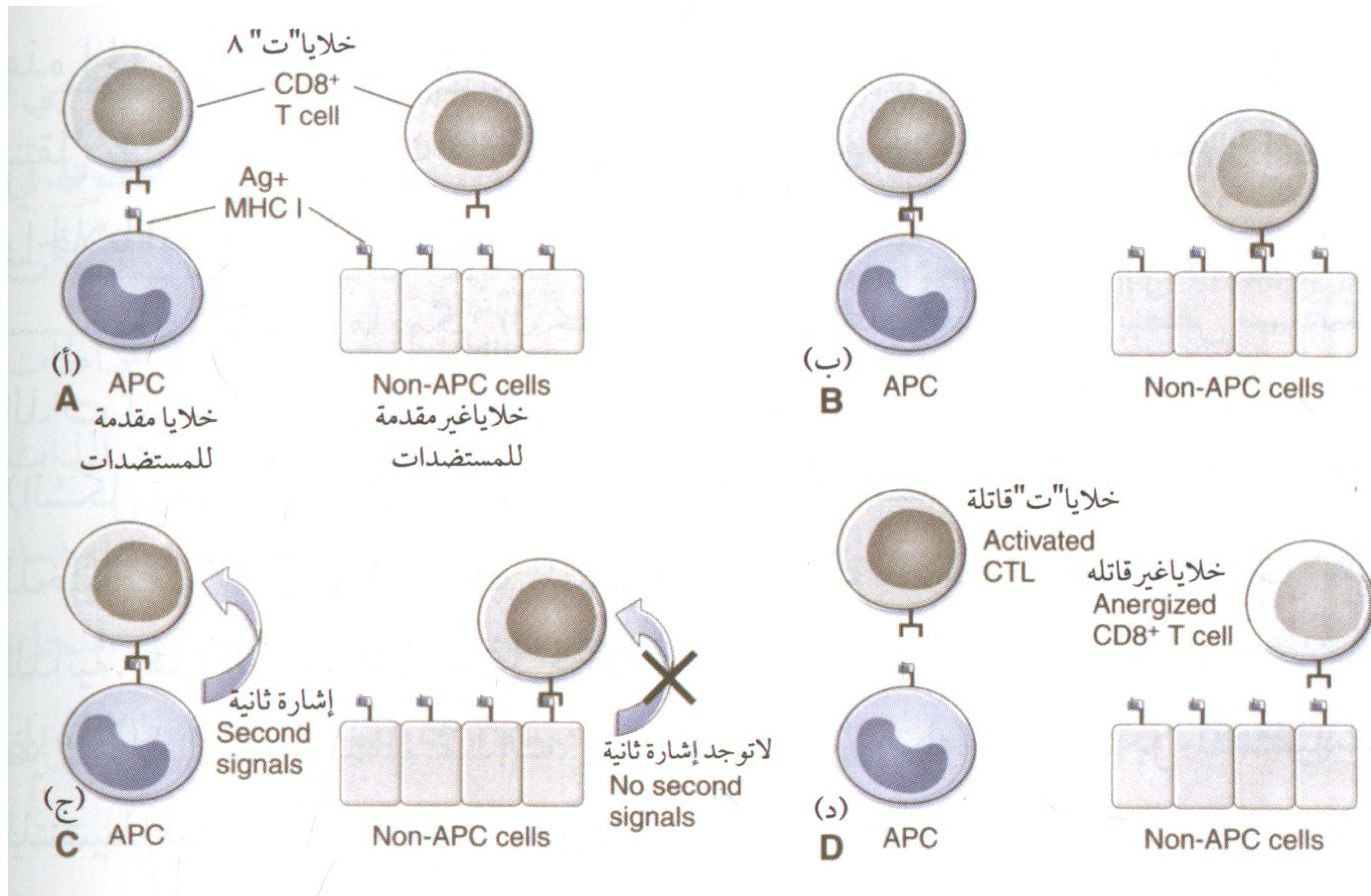
في مجملها بالتحمل الطرفي تعمل على التخلص من هذه الخلايا. إحدى هذه الآليات هو إحداث حالة عدم تفاعل (anergy) وهذا لا يعني إبطال إمكانية تفاعل الخلايا الليمفاوية حتى بعد ارتباطها مع ببتايد المستضد المرتبط بمركب التوافق النسيجي (على خلايا "ت" أو ارتباط المستضد مع خلايا "ب".

تجدر الإشارة إلى أنه في حالة خلايا "ت" فالتفاعل مع الخلايا المقدمة للمستضدات ضروري لتنشيطها (فصل الخامس). فخلايا "ت" تتفاعل عبر مستقبلاتها مع الببتايدات المناسبة المرتبطة بمركب التوافق النسيجي I (بالنسبة لخلايا "ت٨") أو الببتايدات المناسبة المرتبطة بمركب التوافق النسيجي II (بالنسبة لخلايا "ت٤"). يجب أن تتلقى هذه الخلايا أيضا إرشادات من الخلايا المقدمة للمستضدات. بعض هذه الإشارات ينتقل عن طريق جزيئات ذائبة وبعضها عن طريق جزيئات على سطح خلايا "ت" والخلايا المقدمة للمستضدات.

ضع في الاعتبار ما يمكن أن يحدث في حالة تفاعل خلية "ت٨" ببعض مستضدات الذات المرتبطة بمركب التوافق النسيجي I وليست مع خلية مقدمة للمستضدات. (الشكل رقم ١ , ٩) فإذا كانت هذه الخلية (ت٨) منشطة فسيكون هذا الارتباط كافياً للخلية "ت" لتحطم الأنسجة المستهدفة. هذا يمثل الأساس لبعض أمراض المناعة الذاتية. هذا الوضع يختلف في حالة تفاعل خلية "ت٨" غير منشطة مع خلايا من غير الخلايا المقدمة للمستضدات. فإذا كان مجرد الارتباط مع مستقبل المستضد كافياً للتنشيط فهذه الخلايا "ت٨" يمكنها مهاجمة كل خلايا الجسم لأن جزيئات مركب التوافق النسيجي I متواجدة في كل خلايا الجسم التي تحتوي على نواة. ولكن عدم وجود إشارة من هذه الخلايا، حيث إنها غير مقدمة للمستضدات، تمنع تنشيط خلايا "ت". ولكن عند توفير هذه الإشارات بطرق اصطناعية في حالات التجارب البحثية فقد تم تنشيط هذه الخلايا.

تفاعل خلايا "ت" التي تحمل إمكانية التفاعل ضد خلايا "الذات" مع خلايا غير متخصصة في تقديم المستضدات له أيضا تبعات، فهذه الخلايا في عدم وجود الإشارة من الخلايا المقدمة للمستضدات تفقد إمكانية التفاعل بصورة مستديمة (anergy). هذه

الخلايا لا تموت ولكنها تبقى في الدورة الدموية وفي كل الأحوال لا يمكن تنشيطها حتى في حالة تفاعلها مع خلايا مقدمة للمستضدات. فيمكن التغلب على هذه الحالة بطرق مختبرية ويمكن أن يحدث تنشيطاً داخل الجسم في بعض الحالات على سبيل المثال في حالات التهاب الكبد المناعي الذاتي المتواسط بالعقاقير (drug-induced) . وسيتم شرح دور الالتهابات الميكروبية في كسر التحمل المناعي في نهاية هذا الفصل. وعلى وجه العموم فإحداث فقد لإمكانية التفاعل في خلايا "ت٨" يمثل مستوىً أساسيًّا من الحماية من هذه الخلايا التي تسربت من آليات التحمل المناعي المركزي.



الشكل رقم(١ ,٩). التحمل المناعي الطرفي. إبطال فعالية خلايا «ت»٨. تتعرف خلايا «ت»٨ (أ) على المستضدات عى سطح الخلايا المقدمة للمستضدات وترتبط بها (ب) وأيضاً تتعرف على المستضدات على سطح الخلايا غير المقدمة للمستضدات. ارتباطها بالخلايا المقدمة للمستضدات يؤدي لإرسال إشارة ثانية تقوم بتنشيط الخلايا بينما لا ترسل الخلايا الأخرى إشارة ثانية (ج) الخلايا التي تلقت إشارة ثانية يتم تنشيطها، بينما الخلايا التي لم تتلق إشارة ثانية تفقد فعالية التفاعل (د).

هل تنطبق هذه الطريقة التي تؤدي لفقدان إمكانية التفاعل على خلايا "ت٤" أيضا؟ حيث إن الخلايا المقدمة للمستضدات تبتلع باستمرار بقايا خلايا الجسم المحطمة فلابد أن يحدث عرض لببتايدات مستضدات "الذات" (مرتبطة بمركب التوافق النسيجي) على خلايا "ت" التي تحمل إمكانية التفاعل ضد "الذات". ويمكن إحداث حالة فقد لإمكانية التفاعل في خلايا "ت٤". بمثل ما يحدث في خلايا "ت٨". في إطار التجارب البحثية في المختبر فإن ارتباط خلايا "ت٤" بخلايا غير مقدمة للمستضدات يجعلها تفقد إمكانية التفاعل لعدم وجود الإشارة الضرورية لتنشيطها. تجدر الإشارة إلى ملاحظة أن مركب التوافق النسيجي من النوع II يتواجد فقط في الخلايا المقدمة للمستضدات، وبالتالي فخلايا "ت" (التي تملك إمكانية التفاعل ضد الذات) لا يتوقع أن تتفاعل مع خلايا غير مقدمة للمستضدات وذلك لعدم وجود ببتايد المستضد مرتبط بمركب التوافق النسيجي على سطح الخلايا المستهدفة.

من الناحية الأخرى فحاجة خلايا "ب" للمساعدة من خلايا "ت" عبر إشارات ذائبة وارتباط جزيئات سطحية مثل باقة التميز "٤٠" (ب.ت٤٠) وباقة التميز "١٥٤" (ب،ت١٥٤) (الفصل الخامس) توفر وضعاً مشابهاً يؤدي لفقدان إمكانية التفاعل في خلايا "ب" التي تمتلك إمكانية التفاعل ضد "الذات". فبذلك يمكن إبطال إمكانية خلايا "ب" في التفاعل ضد خلايا "الذات" إذا ما ارتبط القلوبين المناعي على سطحها بمستضدات "الذات" مع عدم وجود إشارات إضافية ضرورية من خلايا "ت". وتعمل آليات التحمل المناعي المركزي والطرفي على تخفيض فرصة وجود خلايا "ت"، تفاعل مع نفس المستضد الذاتي، فبذلك لا تتوفر خلايا يمكنها التفاعل مع خلايا "ب".

التثبيط المناعي

يمكن أيضا حدوث تحمل مناعي عبر وجود خلايا منظمة تثبط نشاط الخلايا الليمفاوية المتفاعلة ضد "الذات". وقد أثبتت عدة تجارب وجود خلايا ليمفاوية

يمكنها أن تثبط نشاط خلايا ليمفاوية تحطم خلايا "الذات". لا تزال الطريقة الجزيئية التي تشكل الأساس لهذا التثبيط غير واضحة ولكن في معظم الحالات فهذه الخلايا المنظمة هي خلايا "ت". وكمثال لهذا الأثر التنظيمي نذكر الآتي:

• خلايا "ت٤" التي تحمل باقة التميز ٢٥ ٠ب.ت٢٥) يمكنها منع تطور مرض الأمعاء الالتهابي (inflammatory bowel disease) وهو مرض مناعي التهابي.

• خلايا "ت٨" يمكنها إبطال تنشيط وتطور خلايا "ت٤" التي يمكنها إحداث التهاب تحسس متأخر (DTH) يمكن لبعض فصائل خلايا "ب٤" وخلايا "ب٨" إبطال إنتاج الأجسام المضادة من خلايا "ب".

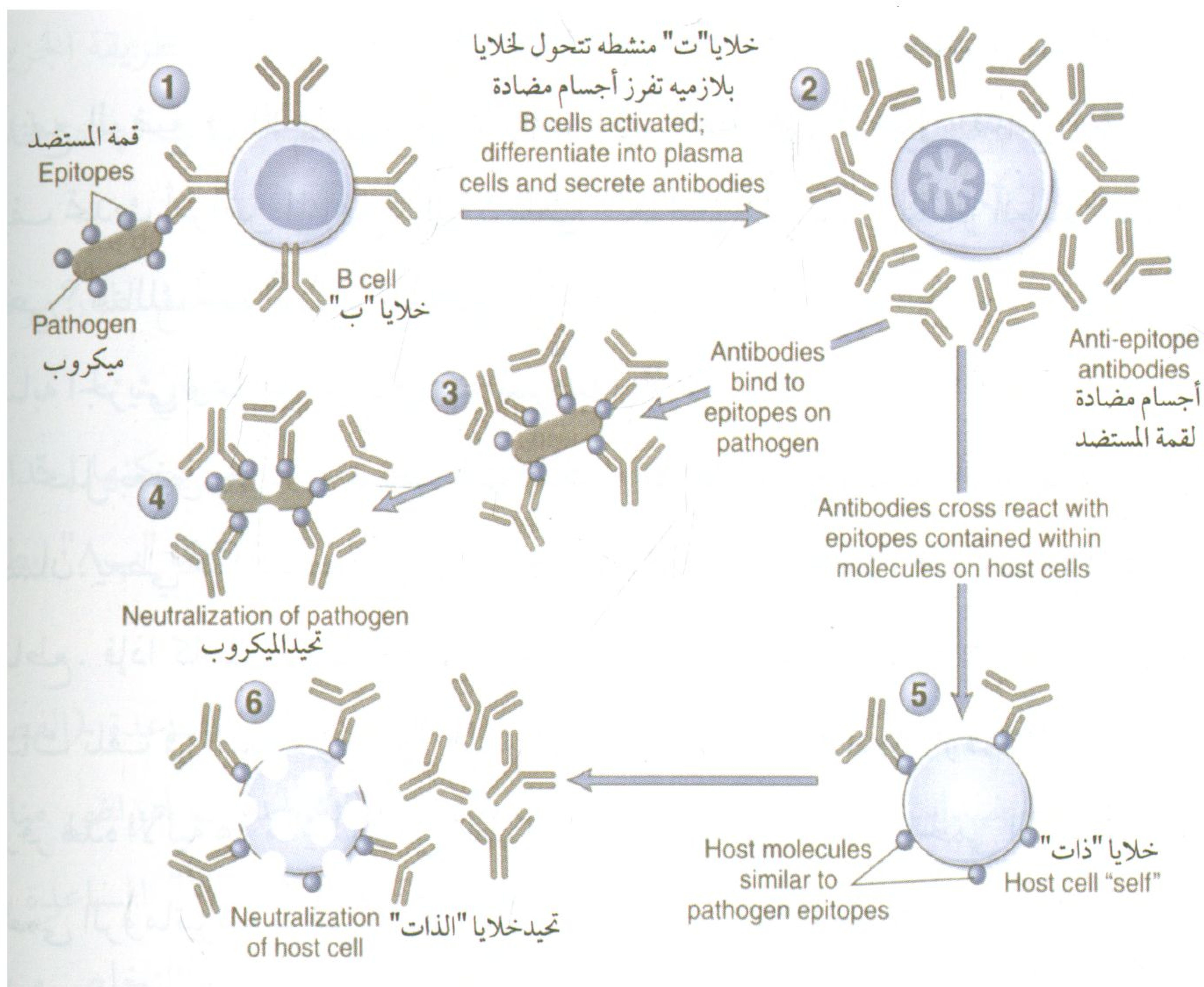
تغيير التوازن بين خلايا "ت١" المساعدة وخلايا "ت٢" المساعدة (الفصل الخامس) لمستضدات "الذات" ربما تؤدي في بعض الأحيان لحدوث أمراض مناعة ذاتية. يمكن اعتبار حالة بها استجابة مناعية متواسطة بخلايا "ت٢" المساعدة ولم تحدث أي مرض مناعي ذاتي (وذلك لأن خلايا "ب" التي تقابلها قد تم التخلص منها) ولكن يمكن لخلايا "ت١" إحداث استجابة مناعية خلوية مثل تفاعل تحسس متأخر. فإذا طغت خلايا "ت٢" المساعدة على الاستجابة المناعية لذلك المستضد لدى شخص فإن خلايا "ت١" يتم تثبيطها فبذلك يتم التخلص أو التقليل من الآثار المحطمة. وكما سبق مناقشته في الفصل السادس، نجد وضعاً مماثلاً في الجهاز المناعي المخاطي في الأمعاء المرتبطة بالأنسجة الليمفاوية في الأمعاء. فالخلايا الظهارية والخلايا الطبيعية القاتلة الشبيهة بخلايا "ت" (NKT-cells) المتواجدة في الجدار الظهاري للأمعاء تنتج مستحث الخلايا-٤ (م.خ٤) ومستحث الخلايا-١٠ (م.خ١٠) وعامل نمو خلايا "ت"-بيتا (TGF-B) وهذه مستحثات خلايا "ت٢" المساعدة المضادة للالتهابات (anti-inflammatory cytokines) وهذه المستحثات تؤدي لإنتاج أجسام مضادة وعلى وجه الخصوص القلوبين المناعي أ (ق.م.أ)، وبالتالي تثبط الاستجابات الخلوية الالتهابية.

فقد التحمل المناعي "للذات"

مع الوضع في الاعتبار لكل الآليات التي تحافظ على التحمل المناعي "للذات" فكيف تحدث أمراض المناعة الذاتية؟ ماهي العوامل التي تؤدي لكسر آليات التحمل المناعي؟ هنالك عدة أسباب قد تؤدي لذلك.

التشابه الجزيئي وعوامل الميكروبات الممرضة

تحمل بعض جزيئات مستضدات الميكروبات تشابهاً في تركيبها لجزيئات في خلايا الإنسان. يعطي هذا التشابه الجزيئي الفرصة لإمكانية حدوث مناعة ذاتية نتيجة للتفاعل المتقاطع. فإذا كانت الاستجابات المناعية ضد مستضدات الميكروبات قوية فيمكنها إحداث تلف في أنسجة وخلايا الجسم المشابه للمستضد.(الشكل رقم٢ , ٩) والمثال الأوفر لهذه الآلية هو ما يحدث من تلف في أنسجة القلب التي تتبع الحمى الروماتيزمية. والحمى الروماتيزمية مرض التهابي يتطور نتيجة التهاب في الحلق بميكروب المكورات العقدية الصديدي، فالمجموعة أ غنية بمستضد يسمى البروتين "م" (M protein) فالقلوبينات المناعية "ج" و "م" (ق.م.ج و ق.م.م) ضد البروتين "م" يمكنها التفاعل مع أغشية العضلات والصمامات في القلب. وإذا كان التفاعل قويًّا فربما يؤدي لتلف الصمامات وهبوط وظائف القلب. بعض هذه الأجسام المضادة يمكنها أيضا التفاعل ضد جزيئات في الإنسان تتواجد في الكلى والمفاصل. مع مرور الزمن يؤدي هذا التلف إلى مضاعفات مميتة. وبناء على ذلك فمن المهم التعرف على وجود الميكروبات المكورة العقدية عند حدوث التهاب في الحلق لدى المرضى حتى يبدأ العلاج فوراً بالمضادات الحيوية للتخلص من الميكروب قبل أن يبدأ الجهاز المناعي في إنتاج تركيز عالٍ من الأجسام المضادة ضد مستضدات المكورات العقدية.



الشكل رقم(٢ , ٩). التفاعل الجزيئي كمسبب للمناعة الذاتية. تتعرف خلايا «ب» على مستضدات الميكروبات المعدية (١) مع وجود خلايا «ت» المساعدة تتحول خلايا «ب» إلى خلايا بلازمية وتفرز أجسام مضادة ضد الميكروب (٢) ترتبط الأجسام المضادة بالمستضدات على سطح الميكروب (٣) مما يؤدي لتحطيم الميكروب (٤) في حالة وجود جزيئات على سطح خلايا «الذات» تشابه مستضدات الميكروب فيمكن للأجسام المضادة الارتباط بها (٥) ويؤدي ذلك لتحطيم خلايا الجسم السليمة.

مثال آخر للتشابه الجزيئي في أمراض المناعة الذاتية نجده في النوع الأول من داء السكر، ففي هذا المرض يهاجم الجهاز المناعي ويحطم خلايا "بيتا" في غدة البنكرياس التي تنتج الأنسولين، ففي هذا المرض تم إثبات وجود تفاعل معاكس بين أجزاء من

إنزيم قلوتاميت ديكاربوكسيليز (glutamate decarboxylase, GAD) (وهو إنزيم تنتجه خلايا "بيتا" في البنكرياس وهو الهدف الأساسي للمهاجمة بخلايا "ت") وبين فيروس كوكساكي والفيروس المضخم للخلايا (Cocksackie virus & CMV). بالإضافة إلى ذلك تم أيضا إثبات تفاعل بين خلايا "ت" وإنزيم تايروسين فوسفاتيز ١أ-٢ (الذي تنتجه خلايا "بيتا") وبين ببتيدات من عدة فيروسات وميكروبات (تضم الفيروس المضخم للخلايا، فيروس الحصبة، فيروس الكبد - سي و فيروس الأنفلونزا

هنالك عدة أنواع من أمراض المناعة الذاتية تتسبب في حدوثها آلية التشابه الجزيئي وإن كانت غير واضحة كما في مثال الحمى الروماتيزمية، هنالك مجموعة من الأمراض تعرف باسم التهاب المفاصل المتفاعل (reactive orthritis) لها ارتباط بميكروبات ممرضة تؤدي للتسمم الغذائي أو الإسهال وأيضا لها ارتباط ببعض أمراض المناعة الذاتية (مثل مرض الصدفية). إحدى هذه الأمراض الالتهاب الفقاري المفصلي (مرض التهابي يصيب الجزء الأسفل من العمود الفقري) يحدث بنسبة عالية لدى الأشخاص الذين يحملون الجين ٢٧"ب" في مستضدات الكريات البيضاء البشرية (HLA-B27) وكذلك نجده في عدة أنواع من التهابات المفاصل المتفاعلة. يوجد هنالك توافق بين هذا الجين وبين بروتين في ميكروب الكلبسيلا أيضا يوجد هذا التوافق في مرض رايترز (Reiter`s disease) (وهو نوع من التهاب المفاصل المتفاعل يؤثر على المفاصل في الأرجل، الجهاز الهضمي، الجهاز التناسلي والجهاز البولي). أيضا وجد توافق بين مستقبلات الأسيتايل كولين (acetylcholine)وفيروس الشلل (Poliovirus) وبين فيروس البابلوما (papilloma virus) ومستقبل الأنسولين. مستقبل الأسيتايل كولين هو المستضد المستهدف في مرض (Myasthenia gravis) (ضعف في العضلات لقلة إشارات التنبيه الصادرة في الأعصاب ومستقبل الأنسولين في مرض نقص السكر في الدم (hypoglycemia). تشير هذه الحالات إلى أن التشابه الجزيئي يعتبر من الاحتمالات القوية لحدوث بعض أمراض المناعة الذاتية.

تلعب الميكروبات الممرضة دوراً إضافيًّا في كسر التحمل المناعي. أثبتت التجارب

البحثية أن الإشارة الثانوية التي ترسلها الخلايا المقدمة للمستضدات لخلايا "ت" يمكن تقليدها بإضافة كمية كافية من مستحثات الخلايا. ونتيجة للاستجابات المناعية الطبيعية والمكتسبة ضد الميكروبات فإن مناطق التهابية بها نسبة عالية من مستحثات الخلايا، يمكن أن تتكون داخل الجسم، فخلايا "ت"،التى تملك إمكانية التفاعل ضد "الذات"، يمكنها أن ترتبط بمستضدات في الجسم وتتلقى تنبيهًا كافياً من هذه المستحثات وبالتالي يتم تنشيطها دون الحاجة للارتباط بخلايا مقدمة للمستضدات. وقد أثبتت التجارب البحثية إمكانية حدوث ذلك داخل الجسم ويبقى من الضروري إثبات ذلك خارج الجسم بالرغم من الصعوبات التقنية. ولكن ملاحظة أن أمراض المناعة الذاتية يمكن أن تحدث نتيجة التهابات ميكروبية تتطابق مع بعض الدراسات البحثية.

المستضدات الجديدة

الاستجابات للمستضدات الجديدة لا تعتبر مناعة ذاتية لأن هذه المستضدات عبارة عن مستضدات ذاتية تم تغييرها. ولكن التبعات مماثلة، فبعض الأمراض التي كان يعتقد أنها أمراض مناعة ذاتية اتضح أنها ربما تكون نتيجة عوامل بيئية غير معروفة أدت لوجود مستضدات جديدة.

تتكون هذه المستضدات نتيجة تعديل مستضدات "ذاتية" على سبيل المثال لارتباطها بجزيئات كيميائية (الفصل الثامن) مستضد "الذات" المعدل يبدو مختلفا عن المستضد الطبيعي بدرجة يتعرف عليه الجهاز المناعية كجسم غريب. وعلى وجه العموم، فالاستجابات ضد هذه المستضدات الجديدة من المفترض أن تختفي عند إزالة العامل المسبب. المستضدات الذاتية الحقيقية لها خاصية استمرار ذاتي مالم يتم تحطيمها وإزالتها.

مثال لهذه الآلية تحدث في بعض أنواع أمراض فقر الدم التحللي الناتج من العقاقير (الشكل رقم ٨,٥)على سبيل المثال عقار البنسلين عبارة عن جزئ صغير متفاعل

يمكنه الارتباط ليس فقط على أسطح الميكروبات ولكن أيضا يرتبط بالبروتينات على أسطح كريات الدم الحمراء. العقاقير الأخرى التي تمتلك تلك الخاصية تشمل الكيفالوسبورين والليفودوبا والميثايل دويا والكينين وحامض السلسليك والسلفونامايد والإستبرتومايسين وغيرها. ارتباط هذه العقاقير مع كريات الدم الحمراء يؤدي لتكوين مستضدات جديدة على أسطح كريات الدم الحمراء والتي تؤدي عند بعض الأشخاص لإنتاج أجسام مضادة ترتبط بالكريات ومن ثم تتحلل عبر تنشيط المتممة.

يمكن أن تتكون المستضدات الجديدة بطرق أخرى غير الارتباط الكيميائي، فعند حقن ثايروقلوبيولين (معالج بالحرارة) في حيوانات التجارب يحدث التهاب مناعي ذاتي في الغدة الدرقية. هذا المرض يستمر لأن الاستجابة المناعية ضد الثايروقلوبيولين المعالج بالحرارة تتجه أيضا ضد الثايروقلوبيولين الطبيعي. بالإضافة إلى ذلك تتحول الخلايا الطبيعية إلى خلايا سرطانية ربما تشمل تغيراً في الجزيئات يؤدي إلى تكوين مركبات مختلفة فيتعرف عليها الجهاز المناعي كجسم غريب. هذه أيضا تعتبر مستضدات جديدة يمكنها الاستمرار ذاتياً.

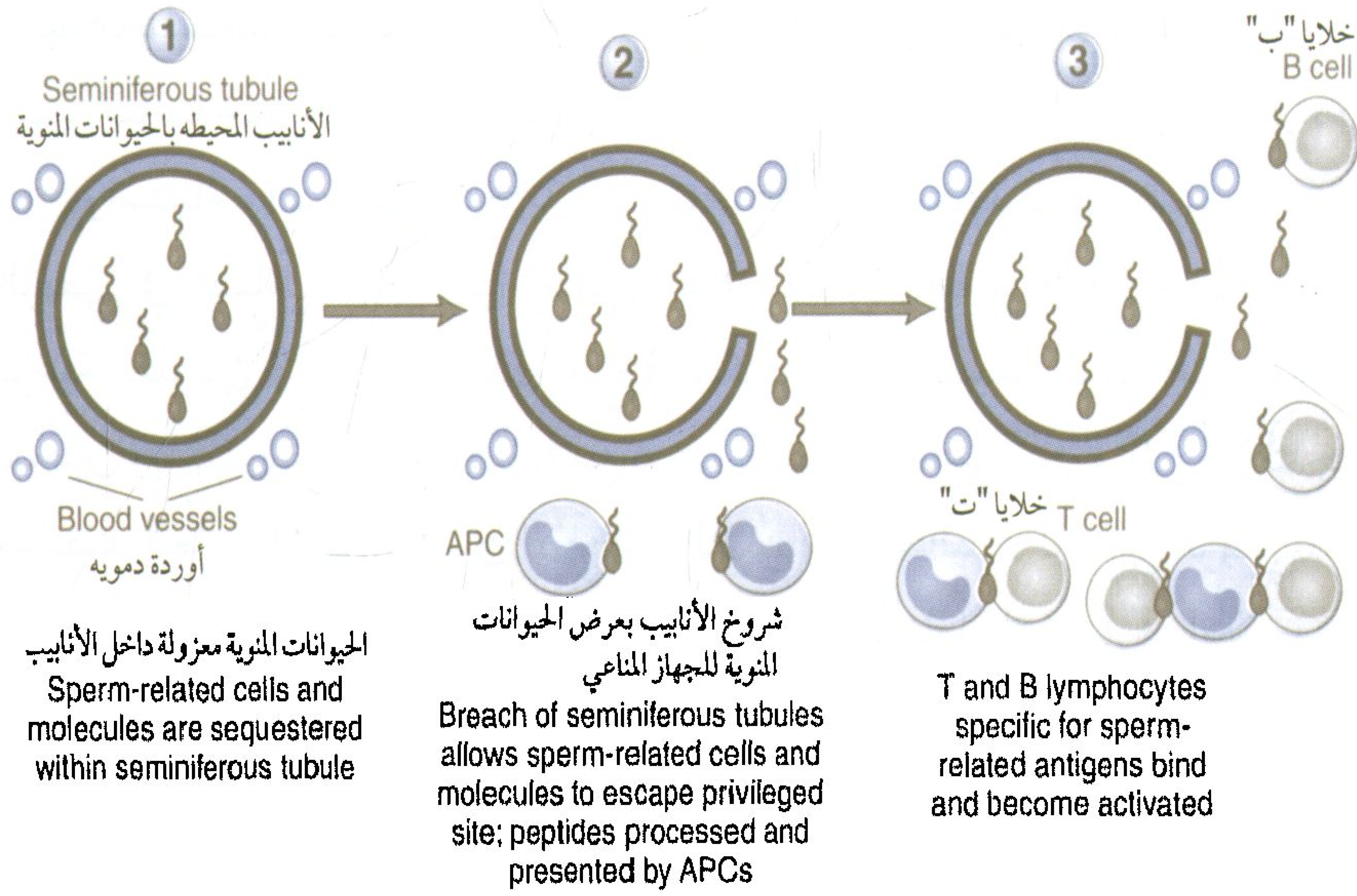
فقدان خاصية التثبيط

كما ذكر سابقاً، بعض أمراض المناعة الذاتية يمكن منع حدوثها بواسطة خلايا مثبطة. وهنالك بعض الأدلة تشير إلى أن هذه الخلايا التي توقف نشاط الخلايا المتفاعلة ضد الذات ربما تفقد فعاليتها بتقدم العمر. وبناء على ذلك فكلما تقدم عمر الشخص تزداد الفرصة لهذه الخلايا الليمفاوية المتفاعلة ضد الذات بالإفلات من الخلايا المثبطة والبدء في إحداث استجابات مناعية ذاتية. هذا يمثل أحد التفسيرات الافتراضية لحدوث بعض أمراض المناعة الذاتية مثل مرض الذأب الحمامي حيث إن ظهور خلايا وأجسام مضادة موجهة ضد أجزاء من الحمض النووي تزداد عموما بتقدم العمر. يجب أن نضع في أذهاننا أن هذه الأمراض التي يزداد احتمال حدوثها مع تقدم العمر تعكس ببساطة وقتاً أطول للجهاز المناعي للوقوع في الخطأ.

المستضدات المتخفية

يحتوي الجسم على عدة جزيئات نادرا ما تكون في متناول الجهاز المناعي لعدة أسباب. على سبيل المثال في قنوات البروستات، فالخلايا التي تنتج الحيوانات المنوية (spermatogonia) وخلايا الحيوانات المنوية التي في مرحلة التكوين ليست معرضة للجهاز المناعي لأن القنوات معزولة أثناء تطور الجنين بجدار محكم الترابط من خلايا سيرتولي (Sertoli cells) وذلك قبل تطور الجهاز المناعي، فلذلك ليس هنالك فرصة للجهاز المناعي ليتعلم أن جزيئات الخلايا التي تنتج الحيوانات المنوية والمراحل التي تعقب تطور الحيوانات المنوية جزء من خلايا "الذات". فإذا تعرض الجهاز المناعي في وقت لاحق لهذه الجزيئات (كنتيجة مرض بالخصيتين مثلا) فسيتعامل الجهاز المناعي معها كأجسام غريبة ويهاجمها (الشكل رقم ٣, ٩). بعض حالات العقم لدى الذكور ربما يعود سببها لوجود استجابات مناعية ضد الحيوانات المنوية لدى الشخص.

هذه المناطق المحمية مثل قنوات البروستات تسمى المواقع المتميزة مناعيا (immunologically privileged sites). أمثلة أخرى تشمل الحجرة الأمامية القرنية في العين والمخ وبيئة الرحم المحيطة بالجنين أثناء نموه. الحجرة الأمامية والقرنية في العين متخفية من الجهاز المناعي لقلة تعرضها للأوعية الدموية مالم يتم اختراقها بتلف أو التهاب ميكروبي. ونسبة لقلة تعرضها للجهاز المناعي فبعض الجزيئات في هذه المواقع لا يتم التعرف عليها كجزء من أنسجة "الذات"، وبالتالي فعند تعرضها للجهاز المناعي يتم مهاجمتها كمستضد غريب، فالخلايا الحاجزة بين الدم والمخ (Blood-brain barrier) تحدد مرور الخلايا والجزيئات بين المخ والدورة الدموية في الجهاز العصبي المركزي هذه الخلايا كثيفة ومرتبطة أكثر بالمقارنة مع باقي الجسم وتسمح لجزيئات صغيرة مثل الأوكسجين وثاني أكسيد الكربون والسكريات أن تمر بدون صعوبة.



الشكل رقم ٣، ٩). المستضدات المتخفية. الخلايا والجزيئات التي تكون الحيوانات المنوية تتواجد داخل أنابيب تكونت قبل الجهاز المناعي (١) وتقوم خلايا سيرتولي التي تحيط بالأنابيب من الدخل بعزلها عند باقي الجسم وعلى الجهاز المناعي. ولذلك لا يتعرف عليها الجهاز المناعي كأنسجة من «الذات». إذا حدث شرخ في هذه الأنابيب يتم تعرضها للجهاز المناعي (٢) وبذلك يتعرف على هذه الخلايا كأجسام غريبة ويتم حدوث استجابة مناعية ضدها (٣) تكون الاستجابات المناعية الذاتية ضد الحيوانات المنوية حوالي ٢-٣٪ من حالات العقم لدى الذكور.

بعض الآليات التي لم تتضح تماما حتى الآن تمنع الجهاز المناعي لدى الأم من مهاجمة المستضدات المأخوذة من الأب في الجنين فيما عدا عبور القلوبين المناعي "ج ت(ق.م.ج) عبر حاجز المشيمة. في كثير من الأحيان تتكون لدى النساء أجسام مضادة واستجابات خلوية ضد مستضدات الأنسجة الغريبة (مستضدات التوافق النسيجي، الفصل العاشر) في الزوج. ولكن هذه الخلايا المتفاعلة والجزيئات تمنع من عبور المشيمة

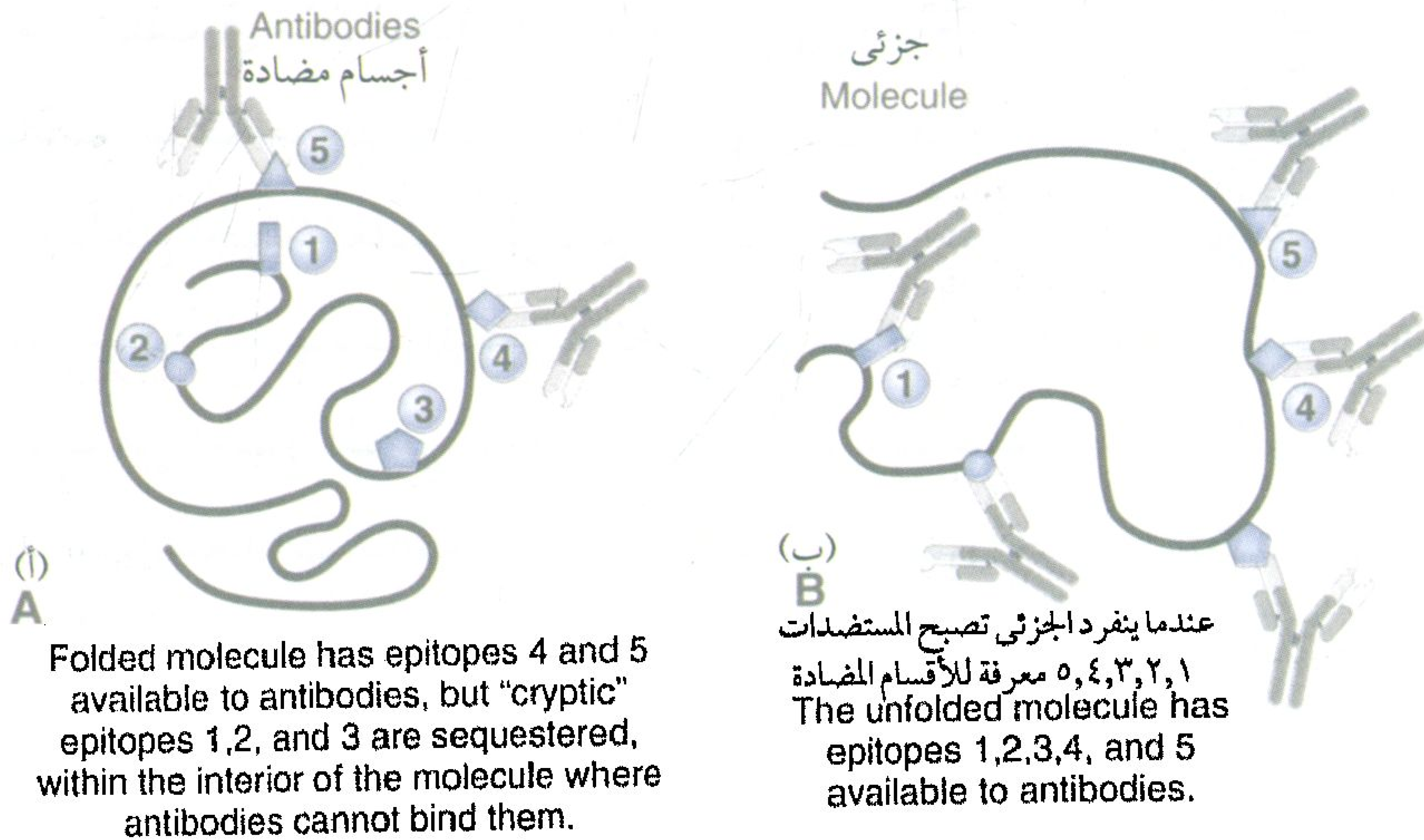
ومهاجمة المستضدات التي تظهر في الجنين وبذلك تعتبر بيئة الرحم لدى البعض كموقع متميز مناعيا يحمي الجنين أثناء نموه.

واستثناء واضح لهذه الحماية التي توفرها المشيمة نجدها في مستضدات العامل الريصي في فصائل الدم. وكما تم ذكره في(الفصل الخامس)، فالأجسام المضادة في نوعية القلوبين المناعي "ج" (ق.م.ج) يمكنها عبور المشيمة لتوفر حماية غير منفعلة للجنين وبذلك فالأجسام المضادة من نوعية القلوبين المناعي "ج" والتي تم إنتاجها ضد مستضد العامل الريصي (لدى الأمهات اللائي يكن سالبات للعامل الريصي) يمكنها عبور المشيمة ومهاجمة كريات الدم الحمراء الموجبة للعامل الريصي في الجنين. وتحطيم عدد كبير من كريات الجنين الحمراء تؤدي إلى الأنيميا وهي حالة تهدد الحياة (انظر الفصل العاشر و الحادى عشر لمناقشة إضافية) هذا الوضع لا يمثل مرضاً مناعيًّا ذاتيًّا وفي نفس الوقت لا يمثل تحملاً مناعيًّا ولكنه يعكس تعدِّياً طبيعيًّا لإمكانية موقع متميز مناعيا في إعطاء حماية كاملة (لعوامل داخلية) من الجهاز المناعي.

توجد هنالك جزيئات مماثلة للمواقع المتميزة، فالشكل ثلاثي الأبعاد لجزيئات ربما يظهر جزيئات مستضد محمية من الجهاز المناعي بحكم وجودها في طيات أو ندبات (الشكل رقم ٤ , ٩). فإذا تغير الشكل الجزئي نتيجة تفاعله مع جزئ آخر أو نتيجة تغير في الوسط الأيوني أو الحرارة فهذه الجزيئات من المستضد المخفية (cryptic epitopes) تصبح ظاهرة ومعرضة للارتباط بالأجسام المضادة. والعامل الروماتيدي (Rheumatoid factor) مثال لهذه الحالة، فعندما ترتبط الأجسام المضادة من نوعية القلوبين المناعي "ج" بالمستضد، يحدث تغيير في شكل الجزء الثابت من القلوبين المناعي (Fc region). هذا التغيير يظهر مواقع تستخدم للارتباط ببروتين المتممة الأول (C1) ومستقبلات الأجسام المضادة (Fc receptors). أيضا تظهر مواقع يمكنها أن تستخدم كهدف للأجسام المضادة من نوعية القلوبين المناعي "م" (انظر الشكل رقم ٨ , ٧).

تمثل هذه القلوبينات المناعية "م" المضادة للقلوبين المناعي "ج" ما يعرف بالعامل الروماتيدي وهي تعتبر خاصية في عدة أنواع من التهابات أمراض المناعة الذاتية والتي تضم التهاب المفاصل الروماتيدي. وقابلية هذه القلوبينات المناعية في الارتباط بالقلوبينات المناعية "ج" والتي تم ارتباطها بمستضد مسبقا تزيد في تكوين المعاقد

المناعية التي تؤدي لحدوث النوع III من تفاعلات فرط التحسس. (أمراض المعاقد المناعية، الفصل الثامن).



الشكل رقم(٤ , ٩). المستضدات الدفينة. أ) عندما تكون الجزيئات في شكلها الطبيعي المنطوي، تكون بعض المستضدات متخفية داخل الجزيء وبذلك غير معرضة للارتباط بالأجسام المضادة. ب) عندما تنفرد هذه الجزيئات (على سبيل المثال نتيجة لتآكل البروتين) فالمستضدات الدفينة أو المتخفية تكون عرضة للأجسام المضادة.

يوجد العامل الروماتيدي في عدة أمراض ويمكن أن يكون في بعض الأحيان من نوعية القلوبين المناعي ج (ق.م.ج) أو القلوبين المناعي أ (ق.م.أ).

انتشار جزئ المستضد

في بعض الحالات يحدث مرض نتيجة تحطيم متواسط بأسباب مناعية لمادة المايلين وهي المادة التي تحيط وتحمي محور الخلايا العصبية (neuronal axons)، مثل الطبقة العازلة حول أسلاك الهاتف. وذلك لتسهيل مرور الدفعات الكهروكيميائية من خلية عصبية إلى أخرى. فقدان طبقة المايلين تؤدي إلى ضعف توصيل الإشارات العصبية وبالتالي

ضعف الاستجابات الحركية. وتشير الدارسات البحثية إلى أن الاستجابات المناعية ضد المايلين يمكن إثارتها بعدة طرق. إحدى هذه الطرق تتضمن عوامل عدوى ميكروبية في المناطق الغنية بمادة المايلين. فتحدث الاستجابات المناعية التي تهدف للقضاء على الميكروب تلف في مادة المايلين المحيطة. ويؤدي حطام مادة المايلين الناتج إلى إثارة استجابات مناعية موجهة ضد مادة المايلين نفسها. مادة المايلين في الوضع العادي معزولة داخل الجهاز العصبي المركزي وذلك لوجود حاجز الدم والمخ (blood-brain barrier). ولكن الالتهابات الميكروبية تعطل هذا الحاجز فبذلك تسمح بدخول خلايا وجزيئات من الجهاز المناعي. هكذا تؤدي استجابات مناعية ضد عوامل ميكروبية إلى حدوث استجابات مناعية ذاتية. هذه الظاهرة (انتشار جزئ المستضد) مثال آخر للعلاقة بين أمراض المناعة الذاتية والعوامل الميكروبية المعدية. وهنالك مقترح إلى أن ظاهرة انتشار جزئ المستضد تشارك في مرض الذأب الحمامي الجهازي ومرض الأمعاء الالتهابي وبعض أنواع مرض داء السكري.

الأمراض الناتجة عن الاستجابات المناعية الخلطية والخلوية

تختلف أمراض المناعة الذاتية من حيث الاستجابات المناعية التي تسبب التغيرات المرضية (الجدول رقم ٣, ٩). في بعض الأحيان يكون الالتهاب الممرض بسبب تفاعل فرط تحسس من النوع II أو النوع III نتيجة أجسام مضادة ضد مستضدات ذاتية. توجد في هذه الأمراض أيضا خلايا "ت" ضد الذات وهي هامة لتنشيط خلايا "ب" الموجهة ضد مستضدات الذات وإن كانت لا تشارك في إحداث التلف الممرض مباشرة. توجد أنواع أخرى من أمراض المناعة يكون سبب الإمراض خلايا "ب" المسممة للخلايا أو تفاعل فرط تحسس من النوع IV (فرط التحسس المتأخر). بعض الأمراض تحدث نتيجة تلف متواسط بالأجسام المضادة والخلايا في آن واحد. في بعض الأمراض تم تحديد ومعرفة نوعية الأمراض عن طريق نماذج تجريبية.

الجدول رقم (٣, ٩).الأسس الإمراضية لأمراض المناعة الذاتية

المرض	الأساس الإمراضي (تفاعلات فرط التحسس)
فقر الدم التحللي المناعي الذاتي	النوع II
متلازمة قودباسشر	النوع II
التهاب الغدة الدرقية (هاشيموتو)	النوع II
داء السكري المعتمد على الأنسولين (النوع ١)	النوع VI
M.S	النوع VI
التهاب المفاصل التفاعلي	النوع VI
التهاب المفاصل الروماتيدي	النوع III والنوع VI
الحمى الروماتيزمية	النوع II
الذأب الحمامي الجهازي	النوع II والنوع III

الجدول رقم(٤, ٩). تصاحب مركب التوافق النسيجي الرئيسي وأمراض المناعة الذاتية

المرض	جين الكريات البيضاء البشرية المصاحب	الخطورة النسبية
التهاب القرنية الحاد	ب ٢٧	١٠
الالتهاب الفقاري المفصلي	ب ٢٧	١٠٠
متلازمة قود باسشر	در٢	١٥
مرض قريفز	در٣	٤
التهاب الغدة الدرقية (هاشيموتو)	در٥	٣
النوع ١ من داء السكري المعتمد على الأنسولين	در٣ / در٤	٢ –٢٥

تابع الجدول رقم(٤ , ٩).

المرض	جين الكريات البيضاء البشرية المصاحب	الخطورة النسبية
M.S	در٢	٥
M.S	در٣	١٠
Myasthenia gravis	در٣	٣
	ب٨	٣
Pemphigus Vulgaris	در٤	١٥
Psoriasis Vulgaris	سي دبليو٦	٥-١٣
مرض رايترز	ب٢٧	٣٥
التهاب المفاصل الروماتيدي	در٤	٤
الذأب الحمامي الجهازي	در٣	٦

العلاقة بين مستضدات الكريات البيضاء البشرية وأمراض المناعة الذاتية

لقد ناقشنا سابقاً أن تكرر المستضد (ب-٢٧) (HLA-B27) مرتفع في حالات التهاب المفاصل التفاعلي مثل الالتهاب الفقاري المفصلي. وتوجد حالات متشابهة في كثير من أمراض المناعة الذاتية وتشمل الأمراض التي تصيب عضواً واحداً والأمراض الجهازية (الجدول رقم ٤ , ٩). ولا يزال الأساس الجزيئي لتلك العلاقة غير واضح ولكن استخدام مستضدات كريات بيضاء بشرية محددة لعرض مستضدات ذاتية لابد في بعض الأحيان أن يقدح خلايا "ت" لها قابلية التفاعل ضد الذات. بعض جينات مستضدات الكريات البيضاء البشرية (مثل ب٢٧ (B27))، در٢ (DR2)، در٣ (DR3)، در٤ (DR4) يبدو أنها متورطة في أغلب الأحيان بمصاحبة عدة أمراض مناعة ذاتية.

قوة المصاحبة بين حدوث مرض مناعي ذاتي ووجود جين محدد تعرف بالخطورة النسبية. هذا التعريف يقارن تكرار حدوث مرض معين لدى أشخاص يحملون جيناً

محدداً مع تكرار المرض في أشخاص لا يحملون الجين (الشكل رقم ٥ و ٩). على سبيل المثال خطورة حدوث مرض القرنية الحاد في الأشخاص الذين يحملون الجين (ب٢٧) تكون حوالي ١٠ أضعاف أكثر من الذين لا يحملون الجين (ب٢٧) (انظر المثال في الشكل رقم ٥ و ٩). بينما تكون الخطورة النسبية في بعض الحالات عالية جداً كما في مرض الالتهاب الفقاري المفصلي.

(أ) A

	بدون الجين (ب٢٧) with HLA-B27	بدون الجين (ب٢٧) without HLA-B27
إلتهاب القرنية with acute uveitis	20	18
with acute uveitis	80	902

عددالأفراد في كل مجموعة Number of individuals in each category

(ب) B

$$Rr \text{ (الخطورة النسبية)} = \frac{\left[\text{Frequency of acute uveitis among HLA-B27 positive individuals}\right]}{\left[\text{Frequency of acute uveitis among HLA-B27 negative individuals}\right]} = \frac{\left[\frac{20}{(20 + 80)}\right]}{\left[\frac{18}{(18 + 902)}\right]} = 9.75$$

الشكل رقم(٥ و ٩). الخطورة النسبية. الخطورة النسبية قياس للعلاقة بين حدوث مرض معين ووجود عامل خطورة مثل وجود جينات معينة في هذا المثال. بمثل هذا الشكل إمكانية حدوث التهاب القرنية مع وجود جين كريات الدم البيضاء (ب ٢٧) مع إمكانية حدوث المرض لدى الأشخاص الذين لا يحملون الجين (ب ٢٧) وقد وجد هذا المسح الإحصائي أن ٢٠ / ١٠٠ من الذين يحملون الجين (ب ٢٧) لديهم مرض التهاب القرنية. وهنالك ١٨ حالة فقط لالتهاب القرنية من بين ١٢٠ شخص لا يحملون الجين (ب ٢٧). بعد تحديد العدد في كل مجموعة (أ) يمكن قياس الخطورة كما هو موضح (ب) في هذه الحالة فالخطورة النسبية لحدوث مرض التهاب القرنية لدى الذين يحملون الجين (ب ٢٧) تزيد عشرة مرات أكثر بالمقارنة مع الذين لا يحملون الجين (ب ٢٧).

والجين (ب٢٧) (ر١٠٠) وهي في حدود ٢-٥. وجود خطورة نسبية منخفضة تذكر أن الجين المعنى ربما يكون له دور في حدوث المرض ولكنه واحد من عدة أسباب.

ملخص

• أمراض المناعة الذاتية شائعة الحدوث. مرض المفاصل الروماتيدي، الصدفية، وبعض أنواع مرض داء السكري أمثلة معروفة لهذه الأمراض. المناعة الذاتية حالة معقدة لها عدة آليات وعدة أسباب وعدة عوامل معدلة للمرض.

• عملية التخلص من الخلايا الليمفاوية التي تملك قدرة التفاعل ضد الذات قبل خروجها من الأعضاء الليمفاوية الأولية، حيث يتم تطورها، تسمى التحمل المناعي المركزي.

• هنالك عدة آليات تعرف في مجملها بالتحمل المناعي الطرفي تطورت للتحكم والتخلص من الخلايا التي تملك قدرة التفاعل ضد الذات. يمكن الحفاظ على التحمل المناعي أيضا بواسطة خلايا منظمة يمكنها تثبيط نشاط الخلايا الليمفاوية المتفاعلة ضد الذات.

• يزيد حدوث أمراض المناعة الذاتية مع تقدم العمر وربما يعود ذلك لأن خلايا "ت" المثبطة التي تمنع حدوث بعض الاستجابات المناعية الذاتية يقل تعدادها مع مرور الزمن.

• التشابه الجزيئي يوفر فرصة لحدوث مناعة ذاتية تتسبب فيها التفاعلات المتقاطعة. المثال التقليدي لهذه الآلية هو مرض الحمى الروماتزمية.

•هنالك مجموعة من الأمراض تعرف باسم التهاب المفاصل التفاعلي غالبا ما تكون مصحوبة بعدوى ميكروبية تشمل الميكروبات المسببة لتسمم الغذاء أو الإسهال وبعض الأحيان مع أمراض مناعة ذاتية أخرى. مرض الالتهاب الفقاري المفصلي. وأنواع

أخرى من التهاب المفاصل التفاعلي تحدث بدرجة عالية من التكرار لدى الأشخاص الذين يحملون جين مستضد الكريات البيضاء البشرية (ب٢٧).

• المستضدات الذاتية المعدلة نتيجة التفاعل مع عوامل خارجية ربما تصبح مختلفة تماما من شكلها الطبيعي ومن ثم يتم التعرف عليها كجسم غريب بواسطة الجهاز المناعي. ومثال لهذه الآلية يحدث في بعض حالات فقر الدم التحللي الذي تسببه العقاقير.

• بعض الجزيئات يتغير شكلها نتيجة تفاعلها مع جزيئات أخرى أو نتيجة تغير الوسط الأيوني أو الحرارة. نتيجة لذلك فجزيئات المستضد المتخفية تصبح ظاهرة ومعرضة للارتباط بالأجسام المضادة. وعامل الروماتيد مثال لهذه العملية.

• انتشار جزئ المستضد حيث تؤدي استجابات مناعية ضد إحدى جزيئات المستضد إلى تسهيل حدوث استجابات ضد جزيئات أخرى من المستضد. هذه العملية تشكل الأساس للمصاحبة التي تحدث بين بعض العوامل الميكروبية الممرضة وأمراض المناعة الذاتية.

• تختلف أمراض المناعة الذاتية من حيث أنواع الاستجابات المناعية المحدثة للتلف الإمراضي. بعضها يكون نتيجة النوع II أو النوع III من تفاعلات فرط التحسس الذي يحدث نتيجة ارتباط الأجسام المضادة بالمستضد الذاتي. في أحيان أخرى يحدث الإمراض نتيجة للنوع VI من فرط التحسس المتواسط بالخلايا.

• معظم أنواع أمراض المناعة الذاتية المحدودة والهامة (الجهازية) مصحوبة بجينات محددة من مستضدات كريات الدم البيضاء البشرية. وتعرف قوة العلاقة بين جين محدد ومرض مناعة ذاتي بالخطورة النسبية.

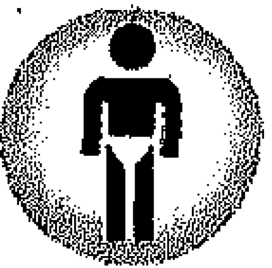


حالة مرضية ١ , ٩).

تيرينس رجل يبلغ من العمر ٣٠ عاما حضر وهو يشكو من إسهال وألم في الجانب الأيمن من البطن. أوضحت الاختبارات المخبرية وجود فقر دم طفيف ودليل على وجود سوء هضم. أوضحت أيضا الفحوصات وجود أورام وتقرحات في الأمعاء الدقيقة.

ماهو التفسير المحتمل لمشكلة هذا المريض؟

العلامات السريرية والأعراض تشابه مرض كرونز (Crohn`s disease) وهو مرض التهابي مزمن يصيب الجهاز الهضمي. ويشمل هذا المرض أوراماً وتليفاً وتكون تقرحات على جدار الأمعاء. ربما تحدث فتحات في الأمعاء الدقيقة. بالنسبة لهذا المريض ففحص عينه من جدار الأمعاء ربما يساعد في تأكيد التشخيص. يشمل علاج هذا المرض إعطاء عقاقير وفي الحالات التي لا تستجيب للعلاج ربما يستخدم علاجاً جراحيًّا. استخدام أجسام مضادة ضد عامل نخر العظام "ألفا" ربما يساعد في تفعيل الشفاء.

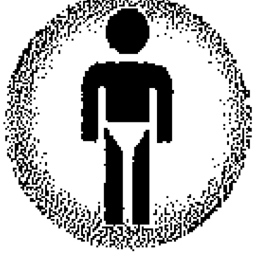


(حالة مرضية ٢ , ٩).

تينا دبليو بنت تبلغ من العمر ١٣ عاما حضرت وهي تشكو من كثرة التبول وكثرة الشعور بالعطش وشرب الماء و ..... عدة ثلاثة أيام. بالإضافة إلى ذلك فقد لاحظت فقدانًا في الوزن بالرغم من تعاطيها أغذية كافية.

ماهي الأسباب المناعية التي ربما تكون مسببة لمشكلتها؟

أقرب احتمال أن هذه المريضة تشكو من مرض داء السكري من النوع I. وهو مرض مناعي ذاتي يحدث فيه تلف في خلايا أيلت (islet cells) في غدة البنكرياس. يبدأ هذا المرض في الأشخاص في سن مبكرة مثل هذه الفتاة. أسباب ظهور هذه الأعراض في المريضة هو ارتفاع مستوى سكر الجلوكوز في الدم مما أدى لظهور سكر الجلوكوز في البول (إفراز سكر الجلوكوز عبر الكلى).



(حالة مرضية ٣ , ٩).

شارون .تي امرأة تبلغ من العمر ٣٠ عاما. حضرت وهي تشكو من ألم في مفاصل اليدين، طفح في الوجه (احمرار على الأنف والخدود)، فتور وفقدان في الوزن. أوضح اختبار للدم وجود أجسام مضادة ضد النواة (antinuclear A)وفقر دم.

ماهو التفسير المناعي الذي ربما يكون مسبب لمشكلتها؟

هذه المريضة تعاني من مرض الذأب الحمامي الجهازي (SLE) يبدأ هذا المرض بظهور أجسام مضادة ضد الحمض النووي وبروتينات الصبغة الوراثية. ويؤدي لحدوث النوع III من تفاعلات فرط التحسس. في عام ١٩٨٢م أصدرت الكلية الأمريكية للأمراض الروماتيزمية أسساً لتشخيص مرض الذأب الحمامي الجهازي والذي يتطلب وجود ٤ من أصل ١١ من الأعراض والعلامات التي تشمل :(١) وجود طفح على الوجه (يشبه الفراشة). (٢) طفح جلدي. (٣) تحسس جلدي من الضوء. (٤) تقرحات في الفم. (٥) التهاب في المفاصل. (٦) التهاب في الأغشية . (٧) اضطراب في وظائف الكلى. (٨) اضطراب في الأعصاب. (٩) اضطراب في الدم. (١٠) اضطرابات مناعية. (١١) أجسام مضادة ضد النواة.



(حالة مرضية ٤ , ٩).

بيرثا.في، امرأة تبلغ من العمر ٦٠ عاما تعاني من اضطراب في الأذين في القلب (ضربات قلب غير منتظمة). وقد شكت المريضة لعدة أشهر من خفقان متقطع بضربات القلب وقد فقدت حوالي ١٠ أرطال من الوزن وكذلك تعاني من عدم تحمل للحرارة واضطرابات في الهضم. وبروز طفيف في العيون وارتعاش باليدين (حركة لا إرادية). أوضح الكشف السريري أنها امرأة قلقة ذكرت المريضة أيضا أن والدتها كانت تعاني من نفس الأعراض لعدة سنوات في الماضي وقد توفيت لعدم وجود علاج آنذاك.

ماهو التفسير المناعي الذي ربما يكون مسببًا لمشكلتها؟

هذه المريضة تعاني من أعراض زيادة نشاط الغدة الدرقية (زيادة إفراز هرمون الغدة الدرقية). وهو ما يسمى مرض قريفز (Graves disease). الآلية في حدوث هذا المرض هو تكوين أجسام مضادة ترتبط وتنشط المستقبل المنشط لإفراز هرمون الغدة الدرقية. هذا المرض أكثر حدوثا لدى الإناث بالمقارنة مع الذكور وربما يكون المرض موجود في الأسرة. يتأكد التشخيص بقياس معدل هرمون الغدة الدرقية.

من أكثر الأعراض ظهورا عند بداية مرض قريفز لدى كبار السن هو اضطراب ضربات القلب.

مراجع مقترحة

Cohen PL. Systemic autoimmunity In Paul WE.ed. Fundamental Immunology,5th ed. Philadelphia :Lippincott Williams & Wilkins ,2003.

Eisenberg R. Mechanisms of autoimmunity. Immunol Res 2003;27:203.

Herrath MG . Homann D. Organ-specific autoimmunity . In Paul WE.ed. Fundamental Immunology,5th ed. Philadelphia :Lippincott Williams & Wilkins ,2003.

Janeway CA Jr., Travers P . Walprot M. Shlomchik P.Autoimmunity and Transplantation . In Immunobiology : The immune system in health and disease,6th ed. Philadelphia: Garland Publishing 2004.

Pleister A .Eckels DD, Cryptic infection and autoimmunity .Autoimmun Rev.2003;2:126.

Shevach EM. Regulatory T cells in autoimmunity. Annu Rev Immunol 2002; 18 : 423.

أسئلة مراجعة

إرشادات: تتبع المعلومات المرقمة أو المعلومات الناقصة عدة إجابات. اختر إجابة واحدة صحيحة.

١ - أي جين من مستضدات الكريات البيضاء البشرية يعرض تواجده لدى شخص إلى

خطورة عالية لحدوث مرض الالتهاب الفقاري المفصلي.

أ) مستضدات الكريات البيضاء البشرية (م.ك.ب.ب) أ٨.

ب) م.ك.ب.ب (ر٣).

ج) م.ك.ب.ب (ب١٥).

د) م.ك.ب.ب (ب٢٧).

هـ) م.ك.ب.ب (در٢).

٢) أي من هذه الآليات سبب منطقي لحدوث مناعة ذاتية؟

أ) انتقاء سلبي تام لخلايا "ت".

ب-تفاعلات متقاطعة بين مستضدات ذاتية ومستضدات ميكروبية.

ج- التهاب متواسط بالقلوبين المناعي "ي" "ق.م.ي".

د- استئصال الغدة التوتية.

هـ- زيادة تعداد الخلايا المثبطة.

٣- الأشخاص الذين يتطور لديهم مرض الذأب الحمامي الظهاري ينتجون نسبة عالية من الأجسام المضادة ضد حطام الحمض النووي وبروتينات الصبغة الوراثية. معظم الأعراض المصاحبة (طفح جلدي، آلام مفاصل، تلف بالكلى، تحدث لديهم لأن هؤلاء الأشخاص معرضون لأي نوع من هذه الأمراض؟

أ) تفاعل فرط تحسس مباشر.

ب)تفاعل فرط تحسس متأخر.

ج) مرض المعاقد المناعية.

د) حساسية التلامس.

هـ) مرض نقص المناعة.

٤- الأشخاص الذين يعانون من مرض المفاصل الروماتيدي توجد لديهم نسبة عالية من العامل الروماتيدي. يتكون هذا العامل من:

أ) مركبات مستضدات وقلوبين مناعي "ي".

ب) مستحث الخلايا ٤ و ١٠ (م.خ.٤ و ١٠).

ج) بروتين المتممة ٥أ (م٥أ).

د) قلوبينات مناعية م (ق.م.م) ضد الجزء الظاهر من القلوبين المناعي "ج" المرتبط بالمستضد.

هـ) قلوبين مناعي إفرازي أ مرتبط بغشاء المفصل أدى لتنشيط المتممة بالمسار البديل.

٥- ارتباط خلايا "ت"٨ (غير مبرمجة مع ببتايد مستضد تم عرضه بجزيئات مركب التوافق النسيجي I على سطح خلية مستهدفة (غير مقدمة للمستضدات) يؤدي إلى أي من هذه التغيرات في خلايا "ت"؟

أ) تنشيط.

ب) هجوم .... على الخلايا المستهدفة.

ج) تكاثر.

د) موت مبرمج.

هـ) فقد خاصية التفاعل.

٦- تحدث أمراض فقر الدم التحللي المسببة بالعقاقير نتيجة تطور مستضدات جديدة. أي من هذه الطرق يؤدي لحدوث مستضدات جديدة؟

أ) ارتباط جسم مضاد بجزئ المستضد المحدد.

ب) عرض جزيئات مستضد من عناصر ميكروبية.

ج) ارتباط جزئ كيميائي متفاعل مع جزيئات من "الذات".

د) تحور مستقبل خلية "ت".

هـ) إطلاق مستضدات متخفية.

٧-الاستجابات المناعية الذاتية ضد جزيئات المستضد المرتبطة بتطور الحيوانات المنوية تحدث نتيجة:

أ) إطلاق مستضدات متخفية من مواقع متميزة مناعيا.

ب) تشابه جزيئ أعقب عدوى بالميكروبات العقدية.

ج) فقد آلية التثبيط المناعي.

د) عمل جين مستضد الكريات البيضاء البشرية (ب٢٧).

هـ) نقص المناعة.

٨- الأشخاص الذين يحملون (م.ك.ب.ب،ب٢٧) لديهم خطورة نسبية تبلغ ٣٥ لحدوث مرض رايتر لديهم (Reiter`s disease)، هذا يعني أن:

أ) نسبة تكرار حدوث مرض رايتر في السكان ٣٥ من كل ١٠٠٠ شخص.

ب) لديهم نسبة خطورة تبلغ ٣٥ ضعفاً لحدوث مرض رايتر بالمقارنة مع الأشخاص الذين لا يحملون الجين (ب٢٧).

ج) لديهم فرصة ٣٥٪ أن يعاني أحد أقاربهم من مرض رايتر.

د) النسبة تبلغ ٣٥٪ بين شخصين لديهم مرض رايتر بأن يكونوا أقارب.

هـ) ٣٥٪ من الأسر لديهم شخص يعاني من مرض رايتر.

الشكل رقم(٥ , ٩)

أ

	مع الجين ب-٢٧	بدون الجين ب-٢٧
مع التهاب القرنية الحاد	٢٠	١٨
مع التهاب القرنية الحاد	٨٠	٩٠٢

عدد الأشخاص في كل مجموعة

ب

الخطورة النسبية = [تكرار التهاب القرنية لدى الذين يحملون الجين ب-٢٧] / [تكرار التهاب القرنية لدى الذين لا يحملون الجين ب-٣٧] = [٢٠ / (٨٠ + ٢٠)] / [١٨ / (٩٠٢ + ١٨)] = ٩٠٧٥

الشكل رقم(٥ , ٩).الخطورة النسبية. الخطورة النسبية قياس للعلاقة بين تطور مرض معين ووجود عوامل مسببة للخطورة على سبيل المثال وجود جين محدد في المثال أعلاه، فهي تمثل تكرار مرض التهاب القرنية الحاد مع الأشخاص الذين يحملون الجين ب٢٧ مع المقارنة بتكرار المرض لدى الذين لايحملون الجين ب٢٧. في هذا المثال خطورة تطور مرض التهاب القرنية الحاد لدى الأشخاص الذين يحملون الجين ب٢٧ حوالي ١٠ مرات أكثر من الذين لا يحملون الجين ب٢٧.

الفصل العاشر

اغتراس الأعضاء

• أنواع الأنسجة المغروسة • جينات ومستضدات التوافق النسيجي • قوانين اغتراس الأعضاء• رفض الأنسجة المغروسة• تجنب رفض الأنسجة المغروسة• اغتراس الأعضاء بين فصائل مختلفة• الحصول على الأعضاء من المتبرعين وتوزيعها• نقل الدم.

مقدمــة

لقد كان اغتراس الأنسجة والأعضاء حلم منذ زمن بعيد. فإمكانية استخدام جزء من أجسام المتوفين واستعاضتها في الأحياء الذين تلفت أعضاؤهم بسبب المرض أو الإصابة أو الفقد تبدو أنها فكرة بسيطة ومنطقية. وبالفعل فقد تعلم أعضاء في الهند في بدايات العصر الحديث تحويل جزء من وجه بعض الأشخاص لترميم أجزاء تالفة بسبب التنكيل (على سبيل المثال إزالة الأنف) وكانت هذه الممارسة نوعاً من العقاب. لم يصل هذا الإجراء إلى أوروبا حتى عام ١٥٩٧م عندما قام "كاسبير تاقلياكوزو" باستعماله، في مريض من بلوقنا بإيطاليا، حيث حول قطعة من ذراع المريض إلى الوجه. وعلى الرغم من اللوحة الشهيرة "لفرا أنقليكوز" من سانت كوزماس وسانت داميان والتي أوضحت اغتراس قدم في القرن الثالث عشر فإن اغتراس الأعضاء بين أشخاص مختلفين لم تعرف حتى أواسط القرن العشرين.

بدأت أولى الدراسات المنتظمة في غرس الأعضاء على فئران التجارب وذلك أثناء دراسة دور الجهاز المناعي في مقاومة السرطان. فإذا تم نقل أنسجة بها سرطان من فأر إلى آخر فلا تبقى هذه الأنسجة إلا في بعض الأحيان. وقبل العام ١٩٣٠م استنتج "تايرز وليتل" أن العامل الحاسم في قبول الأنسجة المغروسة هو العلاقة الجينية بين المتبرع والمستقبل. وكلما كانت العلاقة قريبة بين المتبرع و المستقبل، زاد احتمال قبول الأنسجة المغروسة. وفي خلال العقود الثلاثة التي تلت تمكن الرواد الأوائل في هذا العمل أمثال "بيتر قورر" و "جورج سنيل" من ملاحظة أن الجهاز المناعي لا يتعرف فقط على مستضدات الأجسام الغريبة مثل (الميكروبات الممرضة). ولكنه يتعرف أيضا على جزيئات مستضدات داخل الجسم. وقد أطلق على الجينات التي تحمل بصمة هذه الجزيئات جينات التوافق النسيجي وعلى ما تنتجه من جزيئات مستضدات التوافق النسيجي، وأول هذه الجينات التي تم التعرف عليها هو مركب التوافق النسيجي (م.ت.ن) في الفئران (مركب هـ٢). والمقابل في الإنسان مركب مستضدات الخلايا البيضاء تم اكتشافه في أواسط عام ١٩٥٠م بواسطة "جيان دوست" وقد اتضح لاحقا أن مركب التوافق النسيجي ليس في مكان به جين واحد ولكن عدة أماكن تحتوي على جينات مختلفة مرتبطة ببعضها ارتباطاً وثيقاً.

تلعب مستضدات التوافق النسيجي دوراً أساسيًّا في قبول أو رفض الأنسجة المغروسة، فعند غرس أنسجة من شخص إلى آخر، يتعرف الجهاز المناعي لدى المستقبل على مستضدات التوافق النسيجي في خلايا أنسجة المتبرع. فإذا كانت أنسجة المتبرع لا تحتوي على مستضدات توافق نسيجي ملائمة للمستقبل، فإن هذه الأنسجة المغروسة تعتبر غريبة على المستقبل ويتم تحطيمها.

لقد تم إجراء هذه التجارب الأولية على غرس أنسجة سرطانية ولكن بيتر ميداوار أثبت أن نفس المبدأ ينطبق على الأنسجة السليمة. ولقد كان اهتمامه المباشر غرس أنسجة من لمعالجة الحروق التي كان يصاب بها الطيارون في الحرب العالمية الثانية ولكن اكتشافاته كان لها تطبيقات سريرية هامة في غرس القلب وغرس الكلى وغرس نقى العظام وأعضاء أخرى في الإنسان. ولقد اعتمدت الخطوة المتقدمة الثانية في نجاح عمليات غرس الأعضاء على اكتشاف مواد تثبط إمكانية الجهاز المناعي في مهاجمة

الأنسجة المغروسة دون التأثير على الاستجابات المناعية بوجه عام.

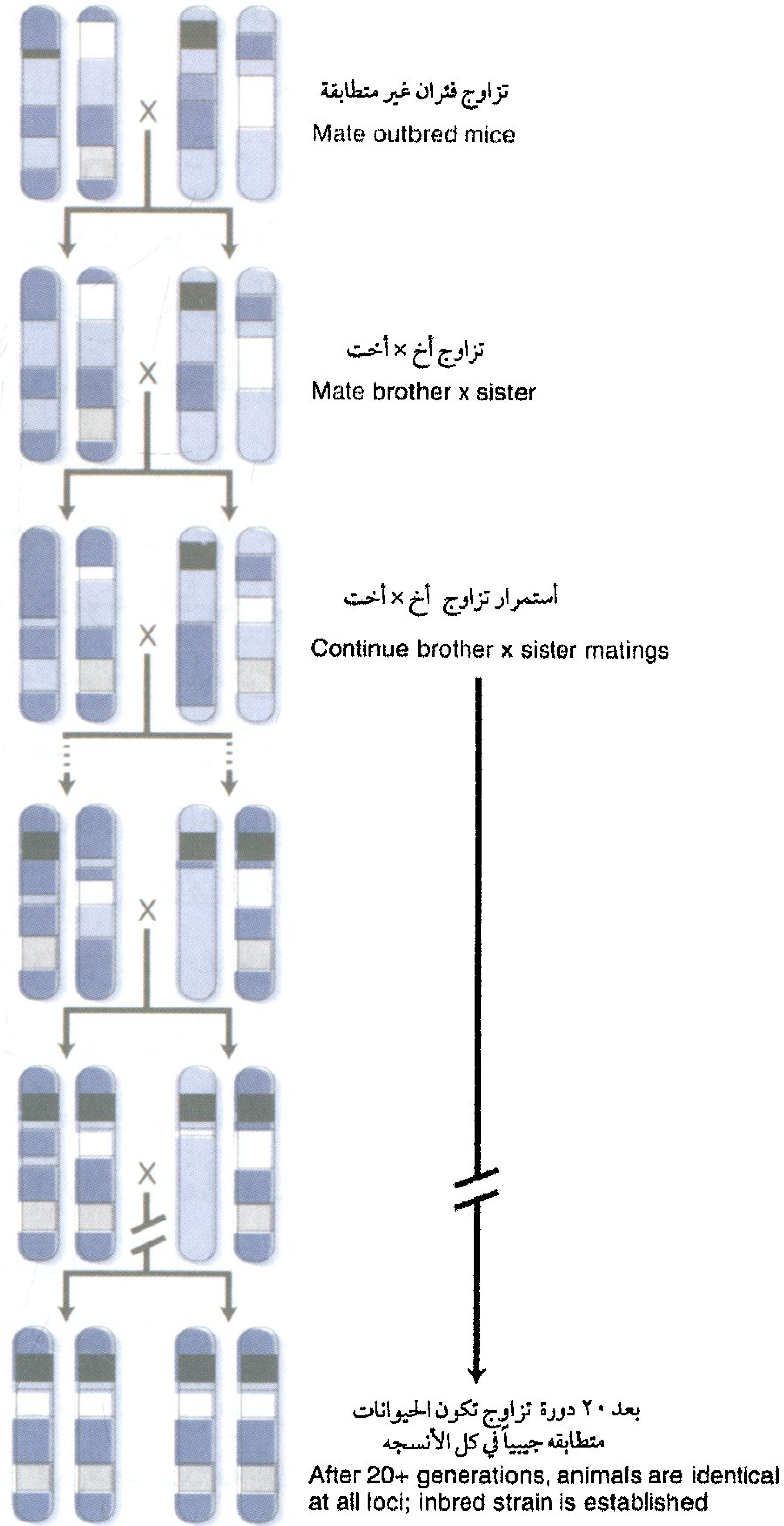
أنواع الرقع

يمكن تقسيم الرقع أو أجزاء الأنسجة المغروسة بعدة طرق: بالعلاقة الجينية بين المتبرع والمستقبل، بموضع الغرس وبنوع الأنسجة المغروسة. وأكثر هذه التقسيمات تعقيدا هي التي تعتمد على العلاقة الجينية. وقد ظهرت هذه التقسيمات بتطور أنواع خاصة من حيوانات التجارب ولا سيما الفئران، فعند دراسة أهمية التكوين الجيني في عملية الغرس اتضح للباحثين أهمية جعل المركب الجيني متغيراً يمكن التحكم فيه. فعند غرس الأنسجة بين مجموعة لديهم أنماط مختلفة من التركيبات الجينية (مثل الإنسان) بطريقة عشوائية فإنه ليس من الممكن بل من المستحيل إثبات أن نجاح أو فشل عملية غرس أنسجة يعود لجين واحد أو مجموعة جينات لأنه لا يمكن إعادة التركيب الجيني في أشخاص آخرين للتأكد. وذلك يعود لعدم معرفة أي الجينات يتشابه وأيها يختلف بين المتبرع والمستقبل. ولحل هذه المشكلة تم توليد حيوانات خاصة في المختبر.

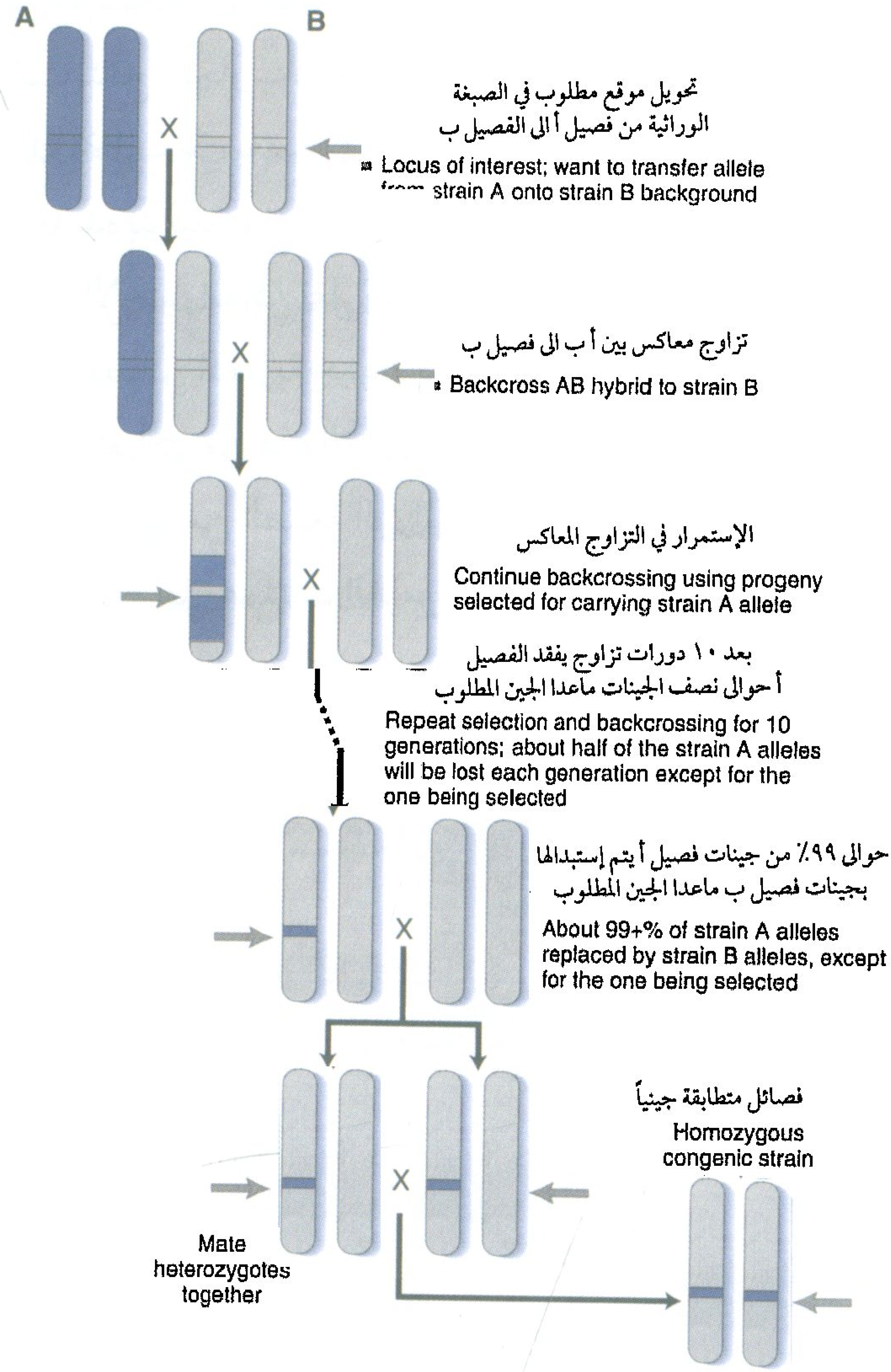
ولقد كان في توليد أنواع خاصة من الفئران الفضل في فهم الدور الذي تلعبه الجينات في عمليات غرس الأعضاء. فإذا تم تزاوج فئران أخ X أخت لعشرين جيل أو أكثر، فالنتيجة هي الحصول على فئران تتلاءم بنسبة أكثر من ٩٩٪ في كل الجينات ماعدا الجينات التي تحدد ما إذا كان الفأر ذكراً أو أنثى. (الشكل رقم ١ , ١٠).

هذه المجموعات التي تسمى فصائل متوالدة ثم الحصول عليها ليس من الفئران فقط بل أيضا من الأرانب والنباتات المخبرية.

يمكن إعادة تجارب الغرس مع وجود هذه الفصائل المتوالدة. على سبيل المثال بين فصيل "أ" وفصيل "ب" مع معرفة أن التركيب الجيني بين الفصيل "أ" و "ب" متلائماً ومتناسقاً من تجربة لأخرى. على نفس النسق يمكن توليد فصائل غير متوالدة (نتاج والدين غير متوافقين جينيا) بين فصائل متوالدة (على سبيل المثال أب غير متوالد من تزاوج أم من النوع "أ" و أب من النوع "ب"). وأيضاً يمكن الاستفادة من هذه الفصائل غير المتوالدة مع التأكد أن التركيب الجيني متوافق من تجربة إلى أخرى وأن المتغيرات الجينية يمكن التحكم فيها باختيار حيوانات التجارب المناسبة.



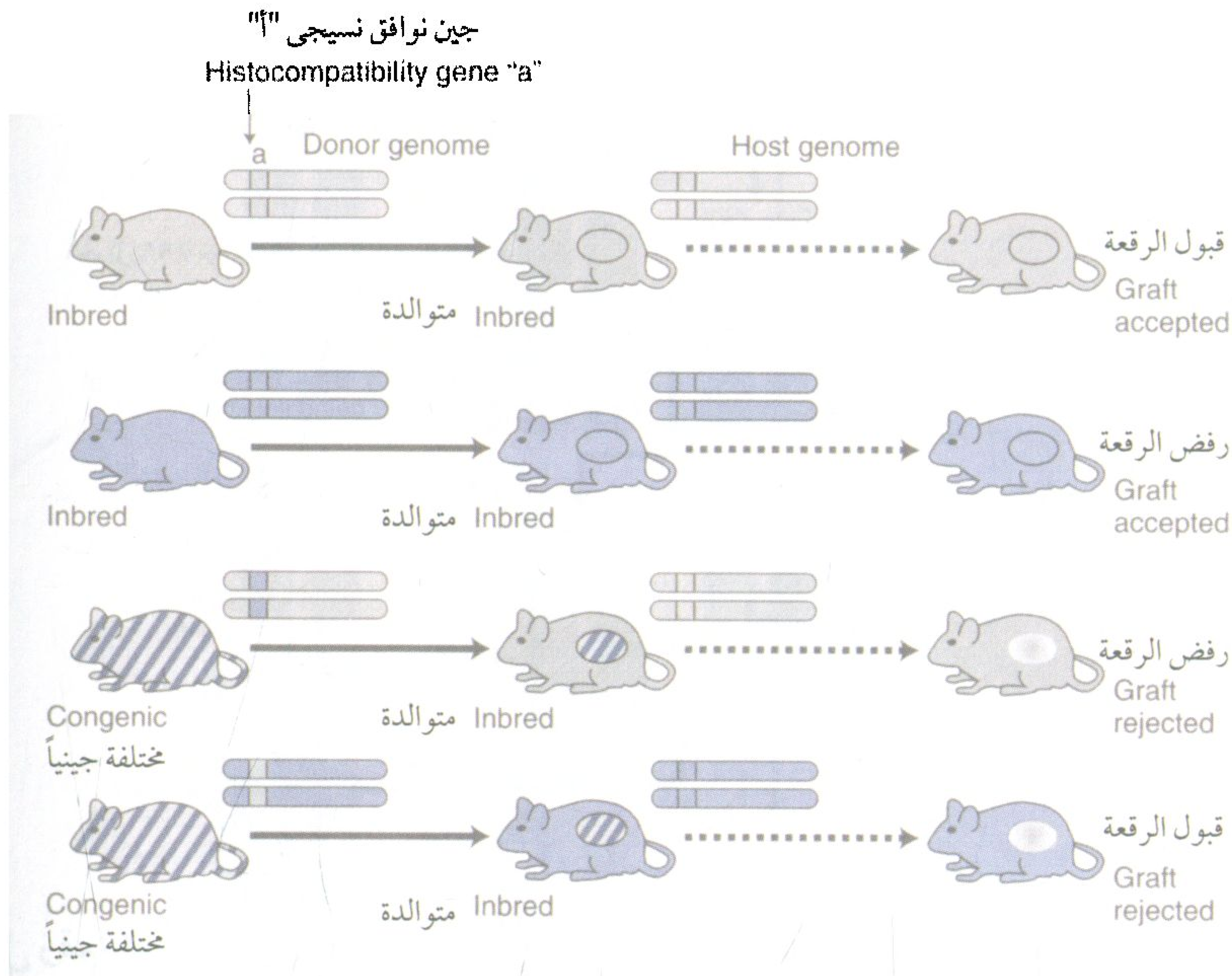
الشكل رقم(١ , ١٠). الفصائل المتوالدة. يتم إنشاء مجموعة حيوانات تجارب متطابقــة يتزاوج أخ× أخت بين الفئران لعشرين دورة متتابعة. الحيوانات التي تنتج تكون متطابقة لأكثر من ٩٩٪ ما عدا تنوع جنس الحيوان.



الشكل رقم(٢ , ١٠). إنشاء فصائل تحمل جيناً محـــدداً. يتم تحويل جين محدد من فصيلة (أ) ليحل مكان جين مقابل من فصيلة (ب). يتم ذلك بعملية تزاوج معاكس مع (ب) لعدد ١٠ دورات على الأقل. من كل دورة يتم اختيار الفصائل التي تحمل الجين المطلوب فقط لاستمرار التزاوج. بعد ١٠ دورات تكون كل جينات الفصيلة (أ) قد تم استبدالها بجينات فصيلة (ب).

عند غرس الأنسجة بين أعضاء من فصائل متوالدة مختلفة، يتم رفضها كما هو متوقع. وقد كانت نتائج التجارب في عدة أنواع من هذه الفصائل متوافقة، فمجموعات الفصائل المتوالدة تختلف عن بعضها في عدة أماكن جينية، وأهمية كل جين أو مجموعة جينات يمكن تحديده بتوليد أنواع إضافية من حيوانات التجارب. وباستخدام برنامج مدروس للتوليد والاختيار يمكن نقل بعض الجينات من فصيل متوالد إلى فصيل آخر لإنتاج ما يعرف بالفصائل المتقاربة جينيا (الشكل رقم ٢ , ١٠).

فيمكن لعشرة أو أكثر من هذه الأجيال المتتابعة إنتاج حيوانات تختلف من جينات الوالدين في مقطع صغير من الصبغة الوراثية. وبذلك يمكن معرفة أثر هذه الجينات المتواجدة في هذا المقطع على عمليات الغرس. (الشكل رقم ٣ , ١٠).



الشكل رقم(٣ , ١٠). ارتباط الجين (أ) برفض الرقعة المغروسة. الاغتراس بين حيوانات التجارب غير المطابقة يؤدي دائماً إلى الرفض وذلك لاختلافها في عدة مواقع من جينات التوافق النسيجي. اغتراس الرقع بين حيوانات التجارب التي تختلف من جين واحد أو بعض الجينات يسمح بدراسة أثر هذه الجينات على عملية الاغتراس.

بناء على هذه التجارب، فأنواع الرقعات بالاستناد للعلاقة الجينية بين المتبرع والمستقبل هي:

• رقعة ذاتية: غرس جزء من أنسجة الشخص من موقع إلى موقع آخر في نفس الشخص.

• رقعة متوافقة جينيا: غرس أنسجة من شخص إلى شخص آخر متوافق جينيا. على سبيل المثال بين توأمين أو بين فصائل متوالدة.

• رقعة متجانسة: غرس أنسجة من شخص إلى شخص غير متوافق جينيا من نفس الفصيلة على سبيل المثال رقعة بين والد وطفلة.

• رقعة غير متجانسة: غرس أنسجة بين أعضاء من فصائل مختلفة.

وكما ذكر سابقا، تقسيم الرقع في بعض الأحيان يعتمد على الموقع:

• رقعة بديلة: رقعة مغروسة في نفس مكانها التشريحي الطبيعي.

• رقعة تعويضية: رقعة مغروسة في مكان غير مكانها التشريحي الطبيعي.

جينات ومستضدات التوافق النسيجي

تظهر على كل الأنسجة في الجسم مستضدات تحتوي على جزيئات تنتجها الجينات على سطح الخلية الخارجي. هذه الجزيئات على سطح الخلايا تعرف الأنسجة من ناحية تركيبها الجيني وتسمى مستضدات التوافق النسيجي. الجينات المنوطة بإنتاج المستضدات تسمى جينات التوافق النسيجي. عدة نوعيات من هذه الجينات متواجدة في أنواع مختلفة من الفصائل المتوالدة تفسر الاختلاف في التوافق النسيجي بين هذه الفصائل.

هنالك عدة أماكن توافق نسيجي و(مستضدات). وأي سطح أو بروتين سايتوبلازمي يمكنه البقاء في نوعين مختلفين يمكن أن يستخدم كمستضد توافق نسيجي. وطبيعة التوالد الخارجي وارتباطه بالجينات في الإنسان جعلت من الصعوبة تقدير عدد جينات التوافق النسيجي. التجارب التي أجريت في الفئران ذات الفصائل

المتوالدة أوضحت وجود ما لا يقل عن ١٠٠ جين وقد تم تحديد ومعرفة نصفها.

تقسم جينات التوافق النسيجي (وما تنتجه من مستضدات) إلى مجموعتين رئيسيتين:

المجموعة المرتبطة بمركب التوافق النسيجي الرئيسي (م.ت.ن) والمجموعة المرتبطة بأماكن أخرى(الجدول رقم ١ , ١٠). ويتكون مركب التوافق النسيجي من مكانين للجينات: مركب التوافق النسيجي I (م.ت.نI) ومركب التوافق النسيجي II (م.ت.نII). في التجارب التي أجريت لدراسة الفرق في التكوين الجيني بين المستقبل والمتبرع (دون استخدام عقاقير مثبطة) اتضح جليا أن الاختلاف في جينات (م.ت.ن I) و (م.ت.نII) تؤدي لحدوث استجابات مناعية قوية تحطم الأنسجة المغروسة. من الناحية الأخرى اتضح أن الجينات غير المرتبطة بمركب التوافق النسيجي الرئيسي (تسمى أيضا جينات التوافق النسيجي الفرعية) تؤدي لحدوث رفض ضعيف للأنسجة المغروسة. ولا يوجد تفسير لهذه الظاهرة. ولكن عموماً جينات التوافق النسيجي الفرعية تلعب دوراً هامًّا في مدة بقاء الأنسجة المغروسة وذلك لأن أعداداً كبيرة من جزيئات المركب النسيجي الفرعي تعمل كمستضدات فرعية مما يؤدي لحدوث عدة استجابات ضد الأنسجة المغروسة.

الجدول رقم(١ , ١٠). مستضدات وجينات التوافق النسيجي

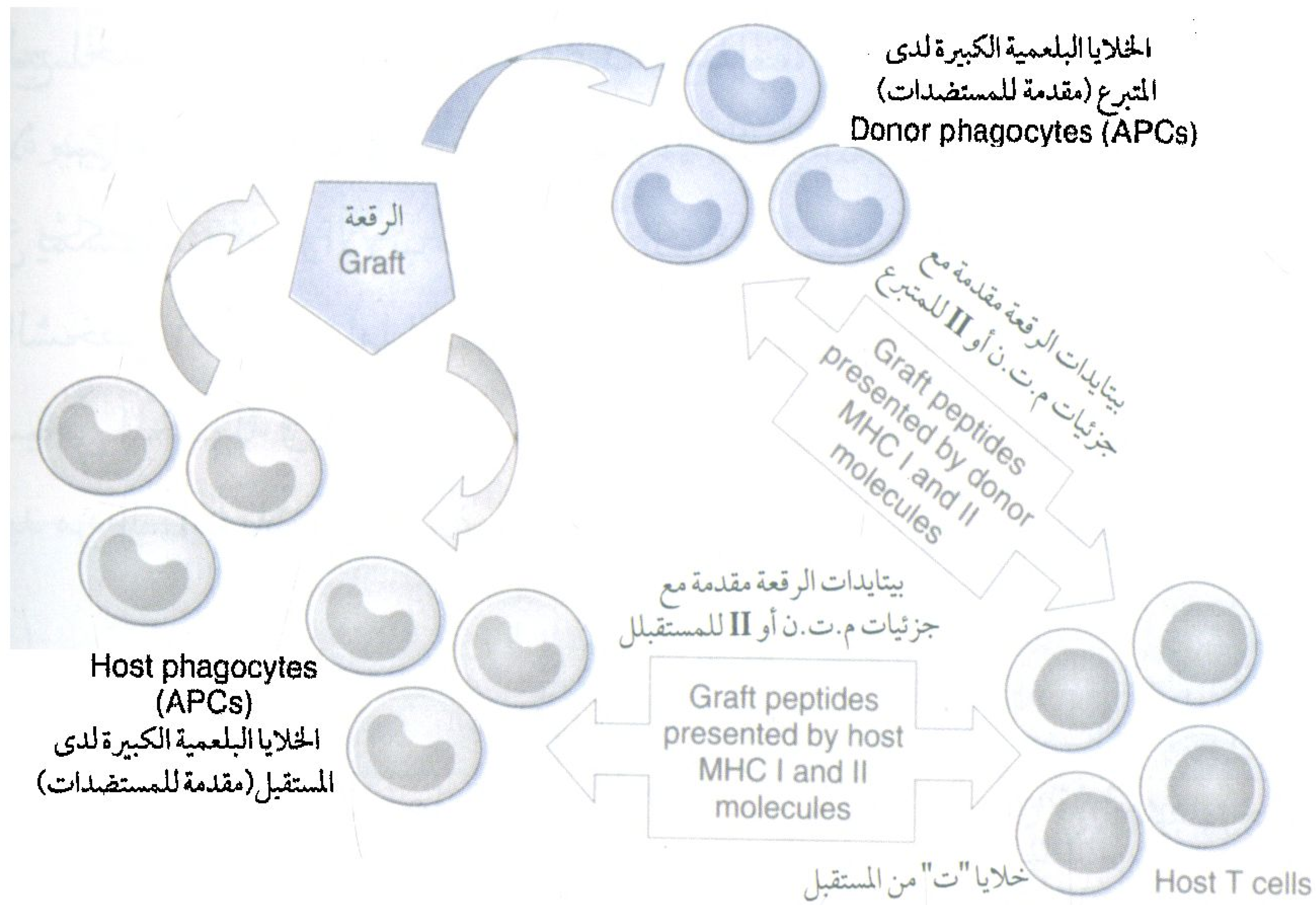
الموقع	الرئيسي مركب التوافق النسيجي الرئيسي (النوع I و II)	الفرعي كل الصبغات الوراثية
عدد المواقع	٥ – ١٠	١٠٠+
استجابة الرفض	قوية وسريعة	متنوعة
الأجسام المضادة المنتجة	++++	+/ –
المناعة الخلوية	++++	++
التعدد	عالي	منخفض
الوظيفة	عرض المستضدات	متنوعة
سهولة التحمل المناعي	صعبة	سهلة

يمكن تنشيط خلايا "ت" ضد مستضدات التوافق النسيجي بطريقتين: بالتعرف المباشر أو غير المباشر (الشكل رقم ٤ , ١٠)، ففي حالة وجود بعض التوافق بين (م.ت.نI) أو (م.ت.نII) بين المستقبل والمتبرع فإن الخلايا التي تقدم المستضدات في الأنسجة المغروسة يمكنها تقديم المستضد لخلايا "ت" والقيام بتنشيطها في الشخص المستقبل. هذه تمثل التعرف المباشر ويمكنها أن تشمل تقديم مستضدات غريبة أخرى من الرقعة المغروسة. بالإضافة إلى ذلك فإذا كانت الرقعة المغروسة تحمل جزيئات (م.ت.نI) أو (م.ت.نII) غريبة على الشخص المستقبل فيمكن لهذه الجزيئات أن تعمل كمستضدات محفزة. أثناء إنتاج جزيئات التوافق النسيجي داخل السايتوبلازم يتم تحطيم بعضها عن طريق البروتيوسومز ويمكن عرض هذه الجزيئات المحطمة على سطح الخلية بواسطة جزيئات (م.ت.نI) سليمة، تشكل جزيئات التوافق النسيجي (ولا سيما م.ت.نI) عائقاً قويًّا ضد بقاء الأنسجة المغروسة ويقدر عدد خلايا "ت" التي يمكنها التعرف والإرتباط بجزيئات التوافق النسيجي الغريبة بحوالي ٥٪ إلى ١٠٪ في الشخص المستقبل. أما التنشيط غير المباشر فيحدث عندما تقوم جزيئات التوافق النسيجي المحمولة في الرقعة المغروسة، والتي تكون في حد ذاتها ليست غريبة، بعرض ببتايد من السايتوبلازم يكون غريباً على المستقبل.

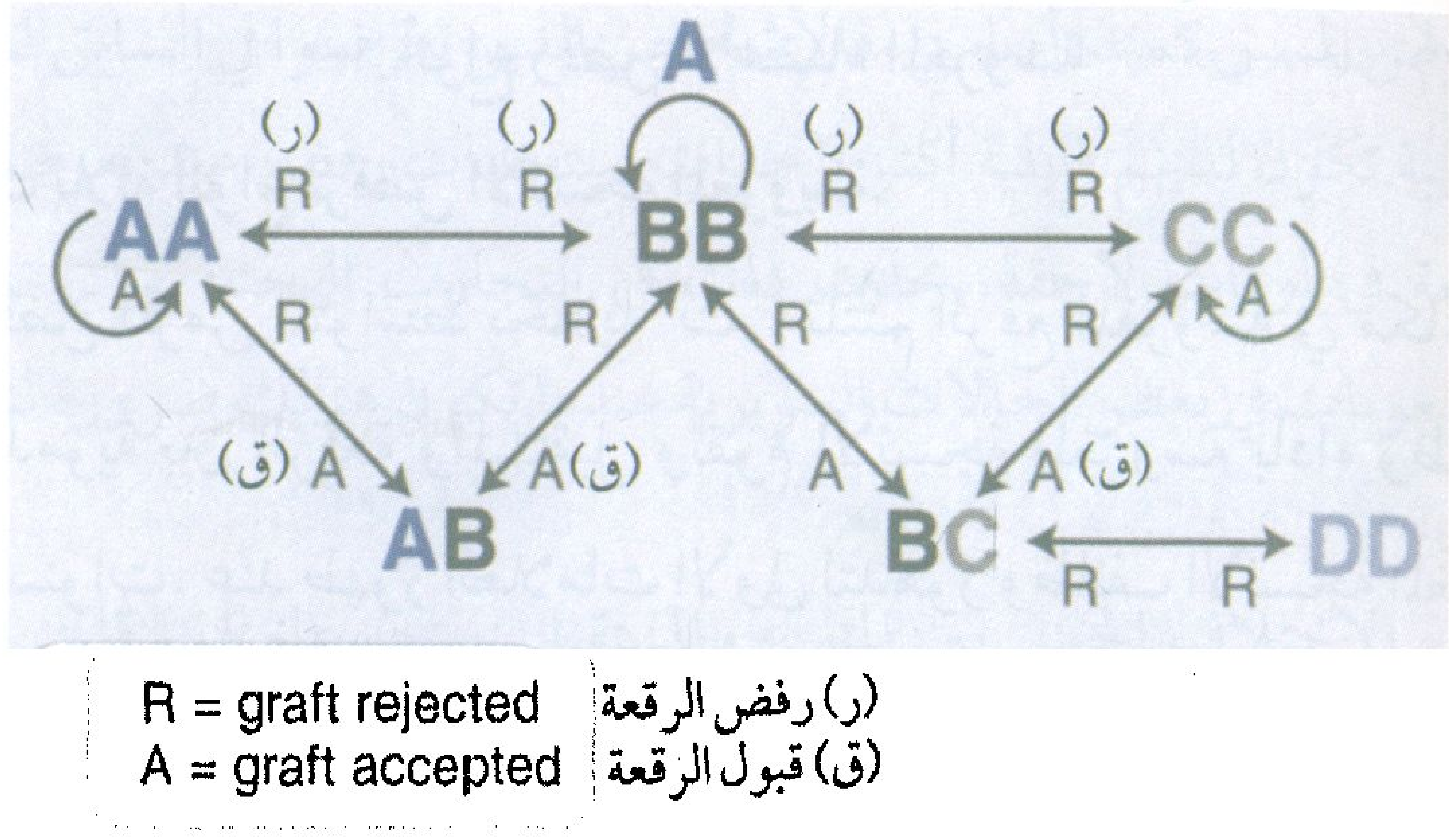
قوانين الاغتراس

باكتشاف أثر الجينات على عمليات الاغتراس، بدأ الباحثون في تكثيف جهودهم لمعرفة الآلية التي تحدث بها الجينات هذا الأثر. مستضدات التوافق النسيجي (فيما عدا عدد قليل جدا وغامض) يتم توارثها كجين سائد وهذا يعني أن كل المستضدات الرئيسية والفرعية سواء كانت متجانسة أم غير متجانسة يتم التعبير عنها. وبناء على ذلك يمكن وضع توقعات عامة وهي قوانين الإغتراس الأساسية، فالمتبرعان والمستقبلان المتطابقان (أأ إلى أأ،ب ب إلى ب ب،.....) يكونان متوافقين تماما. المهجنين (مثال أب)

يمكنها قبول رقعة من أحد الوالدين لأنها تحمل مستضدات توافق نسيجي غريبة لكل منهما. ويمكن تبسيط القاعدة بالقول أن المستقبل يتعرف على الأجسام الغريبة ويحدث استجابة ضدها إذا كانت تحمل مستضدات توافق نسيجي غير ممثلة في خلايا ذات المستقبل، فالجهاز المناعي حساس جدا لأي أنسجة غريبة. وفي الحقيقة أثبتت التجارب على بعض الحيوانات أن اختلاف حامض أميني واحد في مستضد توافق نسيجي واحد كاف لإحداث تفاعل يؤدي لتحطيم الأنسجة المغروسة. هذا لا يعني أن ذلك يحدث دائماً. وكما لاحظنا، فإن بعض مستضدات التوافق النسيجي تحدث استجابات ضعيفة وفي بعض الأحيان في حالات نادرة أو بعد مضي فترة طويلة على وضع الرقعة المغروسة. ولكن الاحتمال قائم دائماً.



الشكل رقم (٤ , ١٠). التعرف المباشر وغير المباشر على مستضدات الرقعة. يتم التعرف المباشر عندما تقدم الخلايا المقدمة للمستضدات في التبرع المستضدات الموجودة في الرقعة إلى خلايا «ت» لدى المستقبل. التعرف غير المباشر يحدث عندما تبتلع الخلايا المقدمة للمستضدات من المستقبل مادة من الرقعة وتعالجها ثم تقدمها لخلايا «ت» لدى المستقبل.



الشكل رقم(٥ , ١٠). قوانين الاغتراس. تبادل الرقع بين الفصائل غير المتطابقة (أ أ، ب ب، ث ث) يتم رفضها وذلك للاختلاف في عدة جينات في مركب التوافق النسيجي. الفصائل شبه المتطابقة (أ ب، ب ث) يمكن أن تقبل الرقع بين الأبوين على الرغم من أنها تحمل جيناً واحداً متطابقاً. ولكن الرقع غير المتطابقة مثل (أ) في (أ ب) غريبة على (ب ب) و(ب) في (أ ب) تكون غريبة على (أ أ).

رفض الأعضاء المغروسة

الرفض الأول للرقع المغروسة يتم عن طريق خلايا "ت". وقد تم إثبات ذلك عن طريق نقل خلايا أو مصل من أشخاص تم لديهم رفض رقع مغروسة، فخلايا "ت" المنقولة تؤدي للإسراع برفض الرقع المغروسة لدى مستقبلين جدد، بينما لا يؤدي نقل المصل لزيادة سرعة رفض الرقع المغروسة. وقد اتضح أن كلا من خلايا "ت"٨ الفاتكة وخلايا "ت"٤ واللتان تؤديان لحدوث تفاعل حساسية متأخرة تلعبان دورا في تحطيم الرقع المغروسة. من الناحية الأخرى الأجسام المضادة لها دور محدود في رفض الأنسجة المغروسة. ويمكن إنتاج أجسام مضادة لمركبات التوافق النسيجي (م.ت.ن I و م.ت.نII) ولكن من الصعوبة إنتاج أجسام مضادة لمستضدات التوافق النسيجي الفرعية لأسباب غير معروفة.

أنواع رفض الأعضاء المغروسة

هنالك ثلاثة أنواع لرفض الأنسجة المغروسة:

• الرفض المزمن المتواسط بخلايا "ت". تلتئم الرقع المغروسة في مكانها وتتصل الأوعية الدموية بين الرقعة والمستقبل وتقوم الأنسجة المغروسة بأداء وظائفها لعدة أسابيع أو سنوات. عند ظهور العلامات الأولى لتدهور وظائف الأنسجة المغروسة يبدأ تحطم وتحلل الأنسجة ببطء وتدريجياً تحل محلها أنسجة معتلة. الرفض المزمن يكون دائما مرتبطاً باختلاف في الجينات الفرعية لمركب التوافق النسيجي.

• الرفض الحاد المتواسط بخلايا "ت". تلتئم الأنسجة المغروسة في مكانها وتتصل الأوعية الدموية بين الرقعة والمستقبل وتقوم الأنسجة المغروسة بأداء وظائفها ولكن لفترة قصيرة حوالي ٧ – ١٢ يوماً. عند ظهور العلامات الأولى لتدهور وظائف الأنسجة المغروسة يبدأ تحطم وتحلل الأنسجة بسرعة وتتجمع خلايا وحيدة النواة وخلايا ليمفاوية من المستقبل. وربما يتم تحطيم الأنسجة المغروسة كليا في خلال أسبوعين. رفض الأنسجة المغروسة الحاد يكون غالبا مرتبطاً باختلافات في جينات مركب التوافق النسيجي الرئيسية.

• الرفض الحاد المتسارع المتواسط بالأجسام المضادة. يحدث الرفض الحاد المتسارع في الأشخاص الذين لديهم مسبقا تركيز عال من الأجسام المضادة ضد مستضدات الرقعة المغروسة. تهاجم الأجسام المضادة الأوعية الدموية في الرقعة، فبذلك تمنع تواصلها مع الأوعية الدموية في الشخص المستقبل. وفي حالة عدم وجود تغذية دموية فيتم نبذ الرقعة المغروسة بسرعة وفي بعض الأحيان خلال يوم أو يومين.

العوامل المؤثرة

باعتبار أن معظم الرقع المغروسة في الإنسان من نوع الرقع المتوافقة جينيا،فهنالك عدة عوامل تؤثر في عملية الرفض:

• التعرض المسبق كمبدأ أساسي، فالأشخاص الذين تعرضوا في السابق لمستضدات الرقعة الغريبة تكون لديهم قابلية أكثر لإحداث استجابات رفض عند تعرضهم لنفس نوعية الرقعة في أوقات لاحقة. يحدث ذلك في التجارب البحثية وربما تؤدي هذه الظاهرة لصعوبات في بعض الحالات السريرية عندما تكون هنالك ضرورة لنقل خلايا من متبرعين.

• درجة الاختلاف الجيني بين المتبرع والمستقبل، بوجه عام كلما قلت نسبة عدم التوافق الجيني كلما قل احتمال الرفض. تتوافق الجينات في التوائم بنسبة ١٠٠٪. الأخوة من نفس الأب والأم يتوافقان في المتوسط بنسبة ٥٠٪ في جيناتهم، أما في الأقارب (الأجداد، الأحفاد، العمات، الخالات، أبناء الأخت، أبناء الأخ) فتكون نسبة التوافق ٢٥٪. بالنسبة لمركب التوافق النسيجي الأول والثاني، فوجود أجسام مضادة بالإضافة إلى التقنيات الحديثة جعلت من الممكن تحديد جينات التوافق النسيجي للمتبرع والمستقبل (اختبار التوافق النسيجي) وبذلك يمكن اختيار أفضل توافق جيني بين المتبرع والمستقبل. أما بالنسبة لجينات مركب التوافق النسيجي الفرعية فلا توجد كواشف مخبرية لتحديدها والطريقة الوحيدة لتفادي تباين الاختلافات الجينية هو اختيار أكثر المتبرعين توافقا مع المستقبل.

• نوعية الأنسجة المغروسة: ظهور مستضدات التوافق النسيجي تختلف بين الأنسجة والأعضاء المختلفة. على سبيل المثال فجزيئات (م.ت.ن I) تتواجد بكثافة عالية على سطوح الخلايا الليمفاوية والخلايا التي تقدم المستضدات. بينما تكون أقل تركيزا على أنسجة أخرى مثل الكلى والجهاز العصبي، فالأنسجة غير المتوافقة والتي تكون مستضدات التوافق النسيجي قليلة على سحطها تتوفر لها فرصة أكبر للبقاء في المستقبل بالمقارنة مع أنسجة تكون مستضدات التوافق النسيجي كثيرة على سحطها. بالإضافة إلى ذلك فإن بعض الأنسجة مثل الكبد تقاوم الرفض بالرغم من التباين في مستضدات التوافق النسيجي. بناء على ذلك فالبعض يتناقش في جدوى اختبار التوافق النسيجي بغرض التوافق بين المتبرع والمستقبل بالنسبة لعمليات اغتراس الكبد. الأسباب وراء

هذه الخصائص غير العادية بالنسبة لاغتراس الكبد لا تزال غير واضحة.

• النشاط الوظيفي للجهاز المناعي لدى المستقبل: المرضى الذين لديهم هبوط في الجهاز المناعي نتيجة أسباب طبيعية أو اصطناعية لديهم قابلية أفضل في قبول الرقع غير المتوافقة جينيا. ولكن هبوط الوظائف المناعية يؤدي لمضاعفات خطيرة مثل ارتفاع قابلية العدوى بالميكروبات الانتهازية.

تجنب رفض الأنسجة المغروسة

المفتاح لبقاء الأنسجة المغروسة وغير المتوافقة هو تقليل الاستجابات المناعية ضد مستضدات الرقعة المغروسة، ويتم ذلك عن طريقتين:

• تثبيط المناعة: ويشمل ذلك منع الاستجابات المناعية بغض النظر عن تحديد الاستجابات المتأثرة.

• تحمل مناعي محدد: ويشمل ذلك منع أو إزالة الاستجابات ضد مستضد أو مستضدات معينة. بينما يمكن إحداث تحمل مناعي بطريقة فعالة في البحوث التجريبية إلا أن تعقيد تركيبة المستضدات المحددة وما تحتاجه من وقت قبل إجراء عملية غرس الأنسجة حال دون استعمال هذه الطريقة في الإنسان. وبذلك فيبقى تثبيط المناعة الخيار الوحيد المتاح في الوقت الحالي.

وفي الأساس فإن تقنيات تثبيط المناعة المستخدمة مثل تعريض الجسم للأشعة أو العقاقير السامة – أثبتت فعالية في منع الاستجابات المناعية التي قد تؤدي لتحطيم الأنسجة والأعضاء المغروسة (الجدول رقم ٢ , ١٠). ولكن لسوء الحظ هذه الطرق العلاجية غير محددة وتثبيط المناعة العام جعل المستقبلين للأعضاء المغروسة عرضة للميكروبات الانتهازية مما جعلها السبب الأساسي لوفاة المرضى. مع بداية العام ١٩٦٠م، توفرت عقاقير إضافية تؤثر على الجهاز المناعي بطريقة أكثر دقة. يؤثر مفعول هذه العقاقير الجديدة على الخلايا التي تتفاعل ضد مستضدات الرقعة المغروسة فقط تاركة باقي الجهاز المناعي متماسكا ليتفاعل ضد الميكروبات الممرضة والمخاطر الأخرى التي يتعرض لها الجسم.

الجدول رقم(٢ , ١٠). العقاقير المثبطة للمناعة المستخدمة في عمليات اغتراس الأعضاء.

العقار	الخلايا المستهدفة	الآلية
الإشعاع	عدة أنواع من الخلايا	يحطم الحمض النووي ولاسيما في الخلايا سريعة التكاثر
الكورتيزون (بيريدنيسون)	عدة أنواع من الخلايا	يثبط عمل الجينات لعدة أنواع من مستحثات الخلايا وبعض وسائط الالتهاب
سايكلو فوسفامايد (Cyclophosphamide)	عدة أنواع من الخلايا	يثبط بناء النيوكليوتايد
أزاسيوبرين (Azathioprine)	عدة أنواع من الخلايا	يثبط بناء النيوكليوتايد
مايكوفينوليت موفيتيل (Mycophenolate mofetil)	الخلايا الليمفاوية	يثبط بناء النيوكليوتايد وتكاثر الخلايا
سايكلوسبورين (Cyclosporine)	الخلايا الليمفاوية	يثبط عمل الجينات لعدة مستحثات خلايا تضم مستحثات الخلايا ٢ و٤
تاكروليمس (ف ك ٥٠٦) (FK506) Tacrolimas	خلايا "ت"	يثبط عمل الجينات في الخلايا الليمفاوية ويبطل مفعول الكالسينيورين (Calcineurin)
سيروليمس (رابامايسين) Sirolimus (rapamycin)	خلايا "ت"	يثبط نقل الإشارة المحفزة بواسطة مستحث الخلايا-٢ (م خ-٢)
المصل المضاد لليمفاويات	الخلايا الليمفاوية	إزالة أو تثبيط الخلايا الليمفاوية
أجسام مضادة لـ (ب ت ٣)	خلايا "ت"	إزالة أو وقف نشاط خلايا "ت"
أجسام مضادة لـ (ب ت ٤)	خلايا "ت٤"	وقف نشاط جزيئات (ب ت٤)
أجسام مضادة لـ (ب ت ٨)	خلايا "ت٨"	وقف نشاط جزيئات (ب ت٨)
أجسام مضادة لمركب التوافق النسيجي I و II	الخلايا المقدمة للمستضدات	وقف نشاط جزيئات التوافق النسيجي وتعطيل نشاط خلايا "ت"

إحدى الطرق لتفادي تثبيط الاستجابات المناعية الكلية هو استخدام أجسام مضادة موجهة لجزيئات على سطوح الخلايا الليمفاوية والخلايا مقدمة المستضدات. كمثال لذلك، فالأجسام المضادة الموجهة ضد (م.ت.نI) أو (م.ت.نII) تمنع (على الأقل وقتيا) تنشيط خلايا "ت". الأجسام المضادة الموجهة ضد "ب.ت٤" أو "ب.ت٨" عند إعطائها أثناء فترة الرفض تتحد وتثبط أو تحطم خلايا "ت" وبذلك تعالج الأزمة الحادة مباشرة. ولكن إعطاء الأجسام المضادة الموجهة ضد خلايا "ت" بوجهة عام (أجسام مضادة موجهة ضد ب.ت٣) تحمل نفس المشاكل التي تترتب على تعريض الجسم للأشعة أو إعطاء الأدوية المثبطة للجهاز المناعي ولا سيما لفترات طويلة، فهذه تحطم إمكانية الجهاز المناعي في الاستجابة للميكروبات الممرضة.

وحديثا تم تطوير عقاقير تستهدف خلايا "ت" المتكاثرة فقط وهذه غالبا ما تكون الخلايا النشطة المتفاعلة ضد رقعة مغروسة حديثا. واستعمال هذه العقاقير بحرص ودقة يمكن من اختيار وتحطيم الخلايا الليمفاوية المتفاعلة دون التأثير على باقي الجهاز المناعي (الجدول رقم ٢ , ١٠). والأدوية المستخدمة في أغلب الأحيان لهذا الغرض تشمل سايكلوسبورين، تاكروليمس (أيضا يسمى ف.ك ٥٠٦) ورابامايسين. هذه الأدوية تعمل على منع تكاثر و/ أو تنشيط خلايا "ت" و "ب" التي تم حثها بواسطة المستضد بينما لا تؤثر على الخلايا الليمفاوية الساكنة. ولكن لا تزال هنالك خطورة؛ فالمرضى الذين لديهم أعضاء مغروسة يجب أن يتناولوا هذه الأدوية لفترات طويلة. فإذا تعرض المريض لالتهاب ميكروبي في هذه الفترة فإن إمكانية التعرف والاستجابة للميكروب تكون مثبطة بنفس درجة التثبيط لمستضدات الرقعة المغروسة. بالإضافة إلى ذلك، فإن استعمال هذه العقاقير لفترات طويلة ربما يؤدي في بعض الأحيان لتلف في الأعضاء مثل الكبد. ولا تزال هنالك محاولات لتطوير عقاقير تعطي الفائدة القصوى وتكون أقل خطورة في إحداث عوارض جانبية. هنالك مناقشة إضافية للعقاقير المثبطة للجهاز المناعي في الفصل الحادعشر.

غرس نقي العظام

أعطى غرس نقى العظام فوائد كثيرة للمرضى الذين يعانون من أمراض معينة ولكنه يحمل في نفس الوقت أخطاراً متفردة؛ لأن نقى العظام يحتوي على الخلايا الجذعية للجهاز الدموي- الخلايا الليمفاوية، الخلايا وحيدة النواة، الخلايا المحببة، الصفائح الدموية وكريات الدم الحمراء؛ فيمكن استخدام عملية غرس نقى العظام لمعالجة الأمراض التي تكون فيها إحدى هذه الخلايا مفقودة أو معتلة أو محطمة. وقد عرفنا في الفصل السابع أن هنالك عدة أمراض تعود لاعتلال هذه الخلايا التي ترتبط بالاستجابات المناعية. وفي معظم الحالات فالعلاج المفضل لهذه الأمراض هو إعطاء المرضى، عن طريق غرس نقى العظام، خلايا جذعية طبيعية قادرة على تعويض الخلايا المعتلة. على سبيل المثال، فالمرضى الذين يتعاطون علاجاً للسرطان يتوجب عليهم تناول عقاقير سامة للخلايا التي تكون في حالة تكاثر وتضم هذه خلايا الجهاز المناعي، فتعويض الخلايا التي تم تحطيمها بهذه العقاقير لا تحفز الشفاء فقط ولكنها تكون مفيدة كما في حالات المرضى الذين يعانون من فقر الدم، فغرس نقى العظام وما يحتويه من خلايا جذعية يؤدي لإنتاج كريات دم حمراء طبيعية.

ومن مخاطر غرس نقى العظام هو إحلال أنسجة ذات كفاءة مناعية في شخص مستقبل لديه قصور في المناعة لأسباب طبيعية أو علاجية. معظم الأشخاص المستقبلين لغرس نقى العظام لا يمكنهم إحداث استجابات مناعية ضد الرقعة المغروسة نتيجة قصور المناعة لديهم بالإضافة إلى ذلك، فالمستقبلون (حتى الذين لديهم جهاز مناعي سليم) يخضعون لإجراءات تثبيط الجهاز المناعي حتى يعطي فرصة لنقى العظام المغروس في أخذ مكانه في البيئة الجديدة.

في هذه الحالة يمكن لخلايا نقى العظام المغروس التعرف على مستضدات التوافق النسيجي والمستضدات الغريبة الأخرى في الشخص المستقبل وتقوم بمهاجمتها. ويعرف هذا "باستجابة الرقعة ضد المستقبل" والتلف الذي يحدث نتيجة لذلك يعرف "بمرض الرقعة ضد المستقبل". وهذا المرض يمكن أن يكون خطيرا إذا لم يتم التحكم فيه. ويمكن لهذا المرض أن يحدث من مصدرين في نقى العظام المغروس إما بواسطة

الخلايا الجذعية أو خلايا "ت" وفي هذين المصدرين تكمن الخطورة المباشرة في خلايا "ت" التي يمكنها إحداث استجابة سريعة ضد مستضدات المستقبل. وإزالة خلايا "ت" من النخاع العظمي قبل عملية الغرس تقلل من خطورة هذا التفاعل. الخلايا الليمفاوية التي يتم إنتاجها من الخلايا الجذعية أيضا تحمل إمكانية مهاجمة مستضدات المستقبل. ولكن غالبا ما تصبح خلايا متحملة مناعيا لمستضدات المستقبل وذلك نسبة لإتاحة فرصة التعرف على هذه المستضدات أثناء تطورها. ومن الملاحظ أن استجابة "الرقعة ضد المستقبل" التي تنتج عن الخلايا الليمفاوية التي تم إنتاجها من الخلايا الجذعية تكون متأخرة وعابرة بالمقارنة مع تلك التي تنتج من خلايا "ت" الناضجة والتي يتم نقلها مع نخاع العظم المغروس.

ويجب اتخاذ بعض الحرص عن موافقة المتبرع والمستقبل لغرس نقى العظام. خلايا "ت" التي تنتجها الخلايا الجذعية يتم تدريبها في الغدة التوتية لدى الشخص المستقبل. ووجود توافق في جينات (م.ت.نI) و (م.ت.نII) بين المتبرع والمستقبل ضروري حتى يمكن إنتاج خلايا "ت" تؤدي وظيفتها بعد تعرضها للاختيار السلبي أو الإيجابي في الغدة التوتية. وبذلك يمكن للخلايا الجذعية المغروسة توفير وظائف مناعية طبيعية للمستقبل مدى الحياة. ويكون الشخص المستقبل عرضة للعدوى الميكروبية حتى يباشر النخاع العظمي وظيفته في إعادة ترميم الجهاز المناعي. في هذه الفترة يجب مراقبة المرضى بدقة في حالة حدوث التهابات ميكروبية وإعطاؤهم العلاج اللازم.

اغتراس أعضاء من جنس مختلف

أدى عدم وجود أعضاء متبرعين وكشوفات المرضى الطويلة في انتظار المتبرع الملائم إلى بحوث في إمكانية استخدام أنسجة وأعضاء من جنس مختلف. وتمت أول عملية من هذا النوع في عام ١٩٦٤م عندما تم اغتراس قلب من قرد لمريض في حالة صحية طارئة لعدم وجود متبرع. وقد سبقت هذه الخطوة اغتراس قلب من إنسان لآخر بثلاث سنوات. وقد فشل قلب القرد المغروس بعد فترة وجيزة ويرجح ذلك لصغر حجمه. وقد أعقب ذلك عدة محاولات لنقل أعضاء من القرود وهي أقرب للإنسان من ناحية التركيب الجيني. يشبه الخنزير من نواحي فسيولوجية كثيرة، الإنسان

وقد استخدم جلده في بعض الأحيان كغطاء مؤقت لعلاج المرضى المصابين بالحروق.

وبوجه عام فاغتراس الأعضاء من جنس مختلف لم يلق نجاحاً. فهذه الأنواع من الرقع تواجه عدة مشاكل مناعية تؤدي إلى رفضها بسرعة، فالأجسام المضادة الطبيعية الموجودة في مصل الإنسان والتي تشبه الأجسام المضادة ضد مستضدات كريات الدم الحمراء (ألف،باء، واو) تهاجم الرقعة المغروسة وتحدث تفاعلاً متسارعاً يؤدي لرفضها. وتتعرف الخلايا الطبيعية القاتلة على خلايا الرقعة المغروسة بعدم وجود جزيئات (م.ت.ن١) على سطحها فتؤدي لقتلها بكفاءة عالية. وأخيراً فخلايا الرقعة المغروسة من جنس مختلف تفتقد للإنزيمات التي تمنع التصاق بروتينات المتممة ومن ثم تنشيط المتممة التي تؤدي لتحللها. على سبيل المثال، خلايا الخنزير تحمل إنزيمات تحميها من بروتينات المتممة ولكنها غير فعالة ضد بروتينات المتممة في الإنسان. تؤدي هذه الآليات مجتمعة لتحطيم الرقعة المغروسة في جنس مختلف قبل أن يتم تحطيمها بواسطة خلايا "ت" التي تميز وترافق آليات الرفض الأساسية.

تمت محاولات لمعالجة هذه المشكلات المباشرة عن طريق إخضاع الحيوانات التي تستخدم كمتبرع للهندسة الوراثية. فقد تم غرس جينات (م.ت.ن١) من الإنسان في الحيوان وقد وفرت هذه إشارات أدت لمنع نشاط الخلايا الطبيعية القاتلة في مهاجمة الرقعة المغروسة. بالإضافة إلى ذلك فغرس جينات الإنسان المنظمة لنشاط المتممة مثل "داف" و "ب.ت٥٩" مكنت خلايا الخنزير من مهاجمة بروتينات المتممة التي تلتصق بها. وهنالك هاجس مهم آخر وهو نقل العدوى من الحيوان للإنسان، فهنالك العديد من الوسائط المعدية غير المعروفة والتي تضم الفيروسات المحملة في الحمض النووي للرقعة والتي ربما تؤدي لعواقب غير معلومة إذا ما تم غرسها في الإنسان المستقبل.

منذ بدء عمليات غرس الأعضاء في عام ١٩٥٠م تزايد استخدامها وقد بلغ عدد العمليات التي أجريت في العالم منذ ذلك الوقت ما يربو على نصف مليون عملية. ويعزى النجاح من هذه العمليات وتزايد الاعتماد عليها للتحسن المستمر في التقنيات الجراحية والتطور في تأمين أقصى درجة ممكنة من التوافق النسيجي بين المتبرع والمستقبل وإمكانية التحكم في الجهاز المناعي بدرجة تسمح ببقاء الرقعة المغروسة دون حدوث

التهابات ميكروبية لدى المستقبل (الجدول رقم ٣ , ١٠). وبتزايد الطلب على التبرع بالأعضاء أصبحت مشكلة توزيع الأعضاء بكفاءة وفعالية بالغة التعقيد، فإمكانية الأعضاء المغروسة في علاج كثير من الأمراض أدى لفقدان التوازن بين أعداد المرضى الذين ينتظرون أعضاء من المتبرعين وعدد الأعضاء المتوفرة. وبالرغم من أن أعداد المتبرعين بأعضائهم في تزايد ولكنه لا يزال لا يفي بالحاجة المطلوبة. بالإضافة إلى ذلك فهنالك الكثير من الاعتبارات الدينية والثقافية تعترض التبرع بالأعضاء. يتم توزيع الأعضاء في الولايات المتحدة الأمريكية عن طريق ما يعرف بالشبكة المتحدة للمشاركة في الأعضاء (يونوس). فعند التبرع بالأعضاء تقوم هذه الشبكة بتقييم عدة عوامل مثل درجة التوافق الجيني ومدى الفائدة المتوقعة للمستقبل والأولويات الجغرافية ومن ثم تحدد مكان إرسال العضو المتبرع به. وتتوفر لدى هذه الشبكة معلومات عن نوع العضو وعدد العمليات التي تمت ومدى نجاحها وكشوفات بأسماء المرضى المنتظرين. ويتم تحديث المعلومات بصورة مستمرة حتى تتوفر لدى الجمهور معلومات دقيقة.

الجدول رقم(٣ , ١٠). إحصائية عن عمليات اغتراس الأعضاء في الولايات المتحدة الأمريكية.

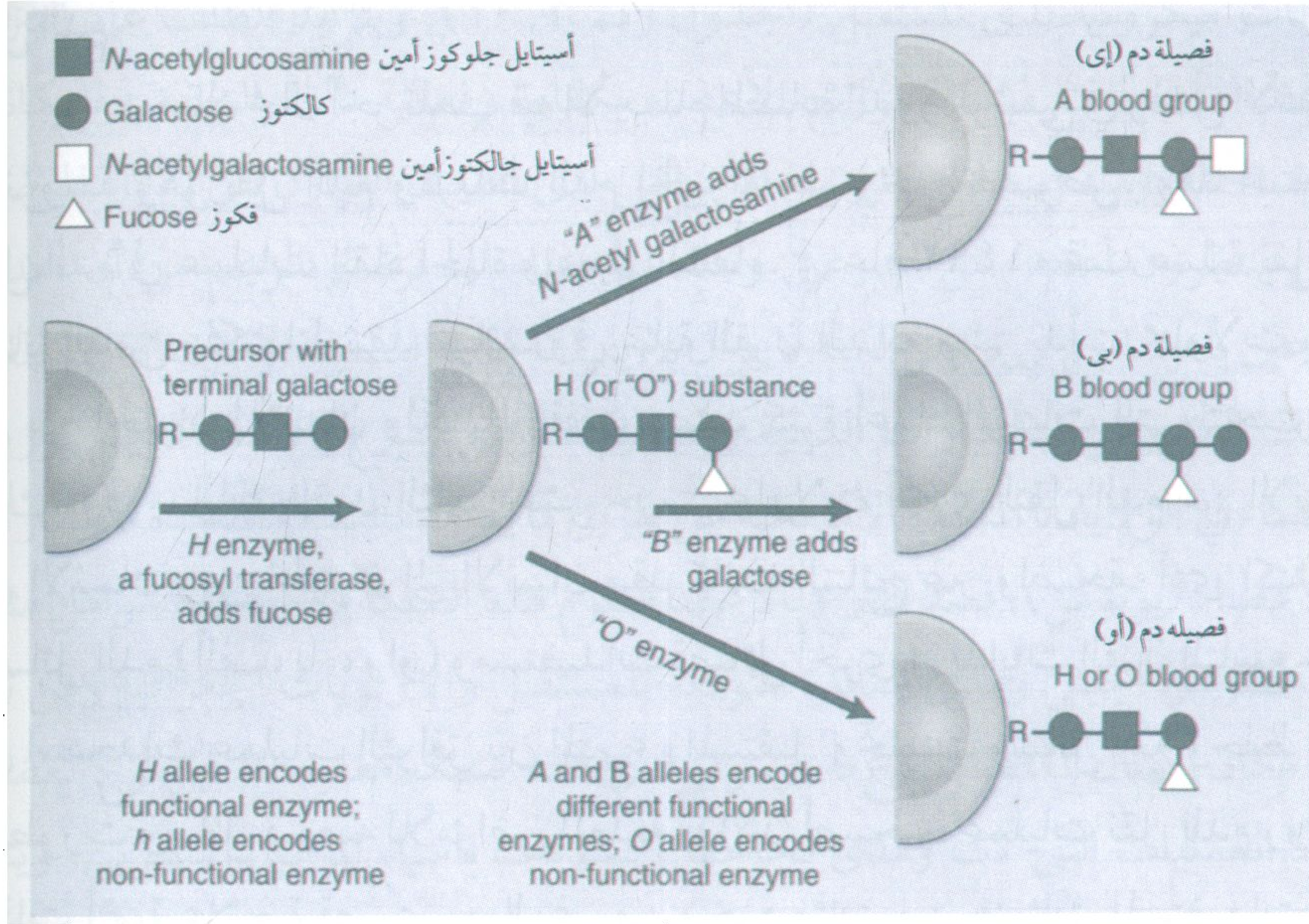
العضو	العمليات خلال الفترة ٧/ ١/ ٢٠٠٢م ٣٠/ ٦/ ٢٠٠٣م	نسبة البقاء خلال عام بعد العملية	المرضى الذين ينتظرون العمليات
الكلى	١٨٩ , ٤١	٪٦٩	١٨٥ , ٨٥
الكبد	٦٨٤ , ٥	٪٧٨	١٠٠ , ٧١
البنكرياس	٨٤٥	٪٦٩	٦٧٢ , ١
الكلى والبنكرياس	٩٩٨	٪٥٩	٦٥٣ , ٢
القلب	٣٤١ , ٢	٪٨	٣٦٦ , ٣
القلب والرئة	٠٣	٪١٧	٣٩١
الرئة	٧٦٠ , ١	٪٧	١٤٨ , ٣
الأمعاء	٧١١	٪٨	٩٦١
المجموع	١٧٢ , ٥٢	–	٠٨٠ , ٧٨

نقل الدم

يوجد هناك مجال آخر تلعب فيه الأجسام المضادة الدور الرئيسي في رفض الأنسجة المغروسة وهو نقل الدم وكريات الدم الحمراء على وجه الخصوص. وقد استخدم نقل الدم في عمليات إنقاذ الحياة وتفعيل الشفاء. في عام ١٤٩٢م تمت عملية نقل دم للبابا الثامن ولكنها لم تنقذ حياته. وفي نهاية القرن السابع عشر بدأت محاولات بنقل دم من الحيوان للإنسان ولكنها أوقفت بسبب كثرة أعداد الوفيات التي نتجت عن ذلك. وفي بدايات القرن الثامن عشر جرت محاولات أخرى لنقل الدم من الإنسان إلى الإنسان ومن الحيوان إلى الإنسان وقد كانت النتائج غير واضحة. أدى اكتشاف فصائل الدم (ألف، باء، واو) ومستضدات فصائل أخرى في بدايات القرن التاسع عشر إلى استحداث عمليات التوافق بين المتبرع والمستقبل وتحسنت وسائل جمع وحفظ الدم وتطورت وسائل فحصه للأمراض المعدية. والآن أصبحت عمليات نقل الدم روتينية وذات أهمية علاجية قصوى. وبالرغم من وجود مئات من جزيئات المستضدات على سطح كريات الدم الحمراء وخلايا الدم الأخرى التي قد تختلف بين المتبرع والمستقبل ولكن الغالبية العظمى منها لا تؤدي لحدوث تفاعلات، وبذلك سيبقى هنالك نوعية من المستضدات التي يمكنها إحداث عواقب سريرية حادة وهي مستضدات (ألف، باء، واو) و (راء،هاء) (ريسص)

مستضدات (ألف، باء، واو):

يتكون نظام مستضدات الدم (ألف، باء،واو) من مجموعة سكريات على سطح كريات الدم الحمراء وفي بعض الخلايا الظهارية. ويتحكم في هذه المستضدات موقعان، موقع "هاء" وموقع "ألف، باء، واو" (الشكل رقم ٦ , ١٠ والجدول رقم ٤ , ١٠). ويتكون موقع "هاء" من حليلين أحدهما سائد ويتحكم في إنزيم كلايكوترانسفيريز الذي يضيف جزئياً من سكريات "فاكوز" على مستقبل في سطح كريات الدم الحمراء والمركب الناتج يسمى "المادة هاء"، أما الآخر فمتنح ويتحكم في إنزيم غير نشط. والمادة "هاء" تنتج إنزيمات أخرى تتفاعل مع موقع (ألف، باء، واو). حلائل الموقع "ألف" و "باء" سائدة بينما نجد أن حليل الموقع "واو" متنحٍ بالنسبة لكلا "ألف" و "باء".



الشكل رقم(٦ , ١٠). الأساس الجيني لفصائل الدم (إي، بي، أو). الجينات التي تتحكم في فصائل الدم تضيف فكوز يساعد على عمل الإنزيمات. فالجين الذي يتحكم في المستضد (إي) يضيف أسيتايل كالكتوز أمين إلى الكالكتوز فتصبح الفصيلة (إي). الفصيلة (بي). ويمكن للإنزيمات أن تنشط معاً على سطح كريات الدم الحمراء فتصبح الفصيلة (إي، بي) الإنزيم الذي يؤثر على الجين (أو) غير نشط فلا يؤثر على المادة (هـ) فبذلك لا ينتج المستضد (إي) أو (بي).

والإنزيم المحول لسكر الكلايكوسايل الناتج عن حليل "ألف" يؤدي لالتصاق جزء أميني (قالاكتوز أمين) بسكر الفالاكتوز ويكون المركب الناتج هو المستضد "ألف" الذي يتم التعرف عليه بالأجسام المضادة للمستضد "ألف". أما الإنزيم المحول لسكر الكلايكوسايل الناتج عن حليل "باء" فيؤدي لالتصاق سكر قالاكتوز في الجزء النهائي لسكر قالاكتوز وينتج عن ذلك المستضد "باء" الذي يتم التعرف عليه بواسطة الأجسام المضادة للمستضد "باء".

الجدول رقم (٤ , ١٠). فصائل الدم والعامل الريصي (Rh) .

الجين موقع هـ (H)	موقع أب و (ABO)	النوع	الأجسام المضادة الطبيعية ضد الجينات أ و ب
هـ هـ	أأ	أ	مضاد – ب
هـ هـ	أ و	أ	مضاد – ب
هـ هـ	أ ب	أ ب	لا يوجد
هـ هـ	ب ب	ب	مضاد – أ
هـ هـ	ب و	ب	مضاد – أ
هـ هـ	وو	و	
هـ (هـ)	أ أ	أ	مضاد – ب
(هـ (هـ	أ و	أ	مضاد – ب
(هـ (هـ	أب	أب	
(هـ (هـ	ب ب	ب	مضاد – أ
(هـ (هـ	ب و	ب	مضاد – أ
(هـ (هـ	وو	و	مضاد – أ، مضاد – ب
(هـ) (هـ)	أ أ	و	مضاد – أ، مضاد – ب
(هـ) (هـ)	أ و	و	مضاد – أ، مضاد – ب
(هـ) (هـ)	أ ب	و	مضاد – أ، مضاد – ب
(هـ) (هـ)	ب ب	و	مضاد – أ، مضاد – ب
(هـ) (هـ)	ب و	و	مضاد – أ، مضاد – ب
(هـ) (هـ)	و و	و	مضاد – أ، مضاد – ب

الجين الريصي

موقع د	موقع ج هـ(ع٢)	النوع الريصي
د د	ج هـ ،ج (هـ)،جه=هـ أ و(ج)هـ	ريصص موجب
د (د)	ج هـ ،ج (هـ)،(ج)هـ أ، (ج)هـ	ريصص موجب
(د) (د)	ج هـ ،ج (هـ)و(ج)هـ أو(ج)هـ	ريصص سالب

الأشخاص الذين يحملون كلا المستضدين "ألف وباء" يكون لديهم خليط من المستضدين على سطح كريات الدم الحمراء أما الإنزيم غير النشط الذي ينتجه حليل "واو" فلا يمكن تعديله ولذلك فالمادة "هاء" (فصيلة الدم واو) لا يمكن التعرف عليها بوسطة الأجسام المضادة "للألف" أو "الباء".

يتعرف القلوبين المناعي "م" (ق.م.م) في المصل ويرتبط بالمستضدات "ألف" و"باء" ولذلك تعرف بالأجسام المضادة الطبيعية لأنها تتواجد بدون إثارة من نقليات دم مسبقة أو تطعيم بلقاحات.

الأجسام المضادة ضد المستضدات الكاربوهايدريتية تكون دائما من نوعية القلوبين المناعي "م"، ويعتقد أن سبب وجود الأجسام المضادة الطبيعية يعود لكون أن المستضدات "ألف" و "باء" تشبه في تركيبها بعض الكاربوهايدرات الموجودة في البكتيريا الطبيعية التي تحفز إنتاجها.

الأشخاص الذين لا يحملون المستضد "ألف" أو "باء" على سطح الكريات الحمراء ينتجون أجساماً مضادة من نوعية القلوبين المناعي "م" ضد المستضد "ألف" و "باء". الأشخاص الذين يحملون فصيلة الدم "ألف" لا يتفاعلون مع المستضد "ألف" وينتجون أجساماً مضادة للمستضد "باء". وعلى نفس النسق فالأشخاص الذين يحملون فصيلة الدم "باء" لا يتفاعلون مع المستضد "باء" ولكنهم ينتجون أجساماً مضادة للمستضد "ألف".

تحدث عمليات نقل الدم غير المتطابقة عواقب خطيرة (على سبيل المثال عند إعطاء كريات دم حمراء من الفصيلة "ألف" لمستقبل يحمل الفصيلة "باء"، فالأجسام المضادة من نوعية "م" والتي تكون أصلا متواجدة لدى المستقبل تتفاعل مباشرة ضد كريات الدم الحمراء المغروسة مما يؤدي إلى تلازن (ارتباط الكريات الحمراء مع بعضها بواسطة الأجسام المضادة) وتحلل متواسط بالمتممة وتحطم معظم كريات الدم الحمراء يؤدي لتفاعل نقل الدم. ويؤدي نقل الدم غير المتطابق لما يعرف بالتفاعل الدموي الحاد وتشمل الأعراض ارتفاع درجة الحرارة وضيق التنفس وحكة جلدية ويؤدي ذلك إلى تجلط داخل الأوعية الدموية وهي حالة ذات خطورة عالية. تظهر هذه الأعراض خلال ٢٤ ساعة من نقل الدم وتنتج عن تحلل كريات الدم الحمراء داخل الأوعية

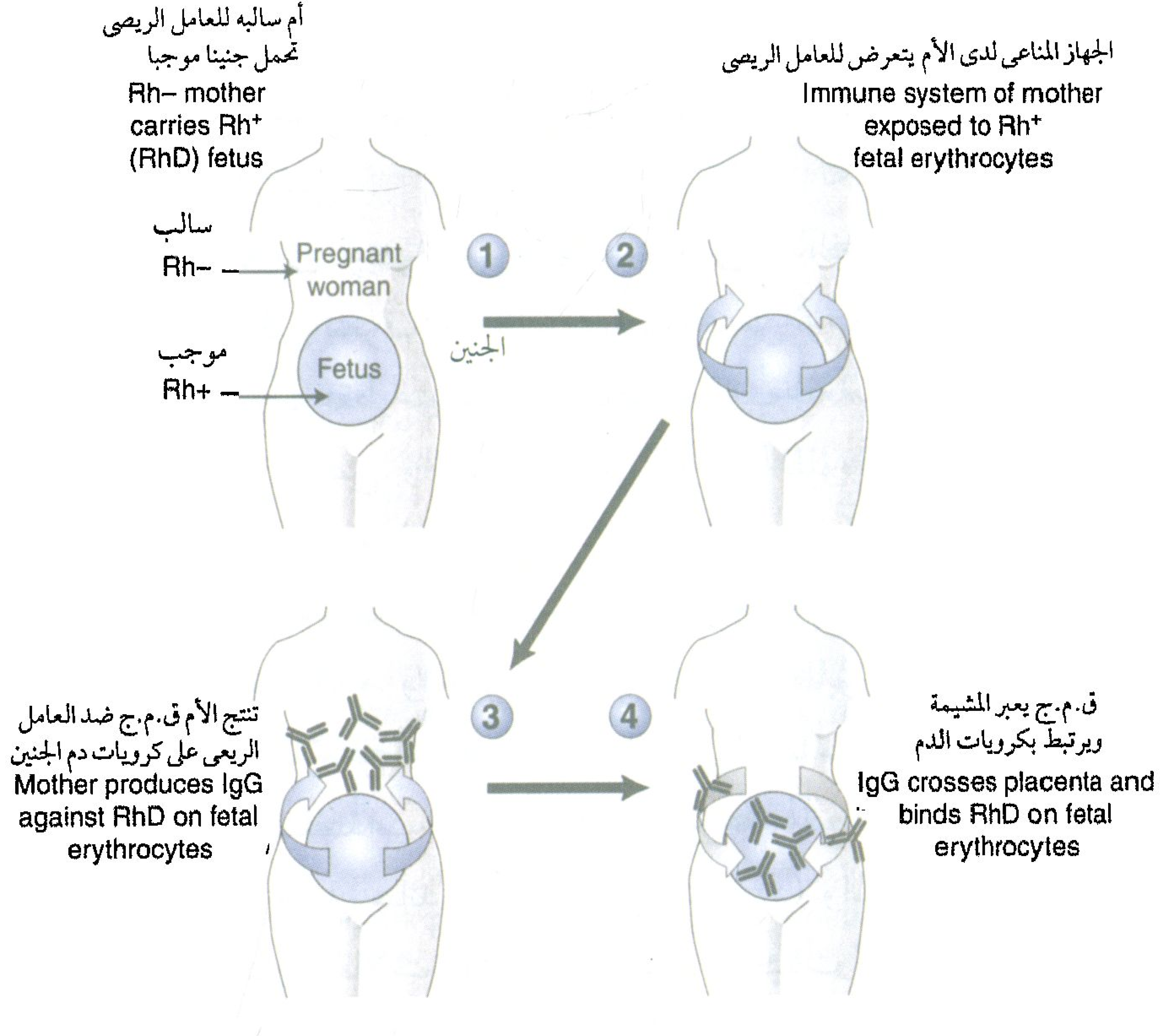
الدموية بواسطة القلوبين المناعي "م" وبواسطة تنشيط بروتينات المتممة. ويمكن تفادي هذه المضاعفات بإجراء اختبار تطابق بين المتبرع والمستقبل لتحديد فصائل الدم، فالأشخاص من فصيلة الدم "ألف" يمكن إعطاؤهم فصائل دم من نوعية "باء" أو "واو". أما الأشخاص من فصيلة الدم "واو" فيتقبلون دماً من فصيلة "واو" فقط. أما الأشخاص الذين لديهم فصيلة الدم "ألف،باء" فهم مستقبلون عاميون ويمكنهم تقبل نقل دم من متبرعين يحملون كل فصائل الدم "ألف،باء"، ألف،باء" أو "واو".

نظام العامل الريصي:

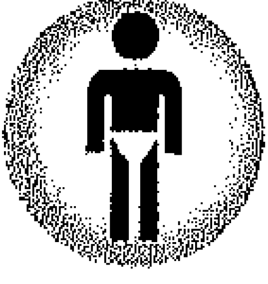
مستضدات العامل الريصي، على خلاف مستضدات "ألف، باء، واو" بروتينات. والأجسام المضادة التي تتعرف على هذه المستضدات من نوعية القلوبين المناعي "ج" (ق.م.ج) ويتم إنتاجها فقط عند تعرض شخص سالب للعامل الريصي لكريات دم حمراء موجبة للعامل الريصي. والقلوبين المناعي "ج" هو القلوبين المناعي الوحيد الذي يمكنه عبور المشيمة. ونسبة لإمكانية إجراء تطابق لمستضدات العامل الريصي فيمكن تجنب إعطاء مستقبل سالب للعامل الريصي دماً موجباً للعامل الريصي وذلك يمنع حدوث تفاعلات نقل الدم. والخطر الأساسي من عدم تطابق العامل الريصي يحدث أثناء فترة الحمل عندما تحمل أم سالبة للعامل الريصي جنيناً موجباً للعامل الريصي.

وتحمل شفرة مستضدات العامل الريصي مجموعة مرتبطة من المواقع (دي وسي وإي) وتتكون من حليل سائد (دي) وحليل متنح (د) والموقع الهام بالنسبة لهذه المستضدات هو "دي"، فالأشخاص الذين يحملونً جينات "دي، دي" أو "دي،د" يكون لديهم العامل الريصي موجباً، أما الذين يحملون جينات (د ، د) فيكون العامل سالباً. فعندما يكون الأب موجباً للعامل الريصي وتكون الأم سالبة ربما تحمل جنيناً موجباً للعامل الريصي (الشكل رقم ٧ , ١٠). ويحدث أثناء الولادة أن تنتقل كريات دم حمراء موجبة للعامل الريصي من الجنين إلى الأم. بالإضافة إلى ذلك ربما يحدث تسرب لكريات الجنين الحمراء إلى دم الأم أثناء فترة الحمل. يؤدي هذا إلى تحفيز الجهاز المناعي لدى الأم فتتكون أجسام مضادة من نوعية القلوبين المناعي "ج" ضد العامل الريصي في هذه الحالة تكون الأجنة الموجبة للعامل الريصي وفي فترات الحمل التي تحدث لاحقا

في خطورة حيث إن الأجسام المضادة للعامل الريصي تعبر من دم الأم إلى الجنين. يؤدي ذلك إلى فقر الدم وتلف أعضاء أخرى من الجسم. يوجد علاج وقائي لهذه الحالة وسيتم شرحه بالتفصيل في الفصل الحادى عشر.



الشكل رقم(٧ , ١٠). مرض الدم الحال في المولود. الأمهات اللائي يكن سالبات لعامل الريص ويحملن أجنة موجبة لعامل الريص (١) يكن عرضة لهذا العامل في كريات الدم الحمراء في الجنين أثناء فترة الحمل وعند الولادة (٢) تكون الأم قلوبيينات مناعية «ج» ضد العامل الريصى (٣) لأن القلوبين المناعي (ج) يمكنه عبور المشيمة، فتدخل هذه الأجسام المضادة إلى الدورة الدموية في الجنين وترتبط على كريات الدم الحمراء (٤) يؤدي ذلك لتحطم كريات الدم الحمراء في الجنين وحدوث فقر دم وآثار أخرى.

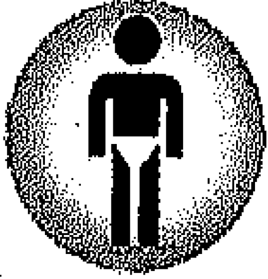


(حالة مرضية ١, ١٠)

لوسيندا امرأة تبلغ من العمر ٤٥ عاما وقد أصيبت بفشل كلوي نتيجة الإصابة بداء السكري وأجريت لها عملية غرس كلى. وقد كانت الكلية من متبرع حي من غير أقربائها. بدأت وظائف الكلية المغروسة وكميات البول في التدهور بعد شهر تقريبا من العملية. كانت أيضا تشعر بألم وورم في موقع العملية. بالإضافة كانت تعاني من ارتفاع درجة الحرارة وفقدان للشهية وآلام بالعضلات.

س: ما هي التفاعلات المناعية التي تحتوي عليها هذه الحالة؟

ج: المريضة لديها أعراض رفض حاد للأنسجة المغروسة. للتأكد من التشخيص لابد من أخذ عينة من الكلية. يمكن علاج الرفض الحاد بإعطاء الأدوية المثبطة للمناعة.

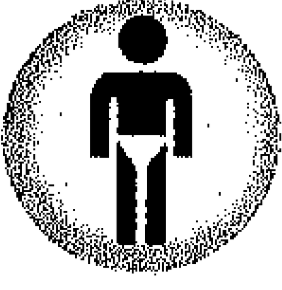


(استخدام سريري)

عملية غرس القلب

تمت أول عملية لاغتراس القلب في العالم في الثالث من ديسمبر عام ١٩٦٧م. وقد أجرى العملية الدكتور كريستيان بارنارد في كيب تاون بجنوب أفريقيا. وقد غرس قلب امرأه عمرها ٢٥ عام توفيت إثر حادث في رجل جنوب أفريقي يبلغ من العمر ٥٥ عاما ويعمل بقالا. وقد توفي بعد ١٥ يوما بعد العملية. في العملية الثانية لاغتراس القلب عاش المريض ١٨ شهرا بعد العملية.

أول عملية اغتراس قلب في الولايات المتحدة الأمريكية أجراها الطبيب الأمريكي نورمان شاموي في يناير عام ١٩٦٨م. وقد بدأ دكتور شاموي في استخدام عقار السايكلوسبورين لمنع الرفض. في عام ١٩٨١م أجرى دكتور شاموي أول عملية لاغتراس القلب والرئة.

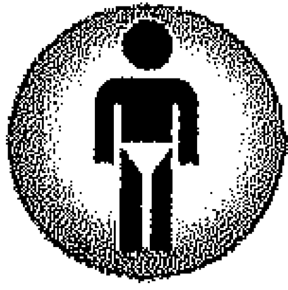


(حالة مرضية ٢, ١٠)

دانيال طفل عمره ٥ أشهر وتم تشخيص حالته بمتلازمة "وسكت ألدريخ" وقد أجريت له عملية غرس نقى العظام من أخيه المتطابق في جينات التوافق النسيجي. وقد كانت حالته في تحسن خلال الأسبوعين بعد العملية عندما ظهر عليه طفح جلدي. ثم أعقب ذلك إسهال وتضخم في الكبد والطحال ويرقان.

س: ما هي التفاعلات المناعية التي تحتوي عليها هذه الحالة؟

ج: ظهرت لدى دانيال أعراض تنطبق على مرض تفاعل الرقعة ضد المستقبل. الأعضاء الأخرى التي يمكن أن تتأثر بهذا المرض هي القلب والرئة الجهاز العصبي المركزي. نسبة الوفيات في هذه الحالة الحادة عالية.



(حالة مرضية ٣, ١٠)

أنجلينا امرأة تبلغ من العمر ٥٥ عاما وقد أعطيت نقل دم نظراً لفقر دم نتج عن نزيف في الجزء الأسفل في الجهاز الهضمي. بعد عدة دقائق من عملية نقل الدم ظهر لديها ارتفاع مفاجئ في الحرارة وشعور بالبرد والغثيان وألم بالصدر والظهر.

س: ما هي التفاعلات المناعية التي تحتوي عليها هذه الحالة؟

ج: هذه المريضة لديها تفاعل حاد لنقل الدم نتيجة إعطائها دم من فصيلة غير مطابقة. المريضة لديها أجسام مضادة للمستضدات على كريات الدم الحمراء في الدم المنقول. الأجسام المضادة من نوعية القلوبين المناعي "م" ولأن هذه أجسام مضادة طبيعية فقد كانت موجودة بتركيز عالٍ.

الإجراء العاجل هو وقف عملية نقل الدم وتقييم حالة المريض لمضاعفات أخرى تضم هبوط ضغط الدم وفشل وظائف الكلى. نسبة الوفيات في حالات نقل الدم غير المتطابق تبلغ ٥٪ إلى ١٠٪.

ملخص

- يتم تصنيف الرقع المغروسة على أساس العلاقة الجينية بين المتبرع والمستقبل أو موقع غرس الرقعة أو نوع الأنسجة في الرقعة.
- عندما يتم غرس أنسجة بين حيوانات من فصائل مختلفة، يتم رفضها تماما. ولكن يمكن عن طريق التوالد والاختيار تحريك جينات من فصيل إلى آخر للحصول على فصائل متجانسة جينيا.
- أنواع الرقع التي يمكن تصنيفها بناء على التوافق الجيني بين المتبرع والمستقبل هي:
- الرقعة الذاتية (غرس رقعة من مكان إلى آخر في الشخص نفسه).
- الرقعة المتطابقة (غرس رقعة من شخص لآخر متطابق جينيا مثل التوأم أو شخص آخر من نفس الفصيلة متطابق جينيا).
- الرقعة المتجانسة (وهي عملية غرس رقعة من شخص لآخر غير متطابق جينيا ولكنه من نفس الجنس).
- الرقعة غير المتطابقة (وهي عملية غرس بين أعضاء من فصائل مختلفة).
- المستضدات المستهدفة في الأنسجة التي يتم التبرع بها تكمن في جزيئات تسمى مستضدات التوافق النسيجي. والجينات التي تحصرها تسمى جينات التوافق النسيجي.
- جينات التوافق النسيجي (ومنتجاتها من المستضدات) تنقسم إلى مجموعتين رئيسيتين: المجموعة التي تنحصر في مركب التوافق النسيجي الرئيسي والمجموعة التي تنحصر في مواقع أخرى. يتكون مركب التوافق النسيجي الرئيسي من موقعين (م.ت.نI) و (م.ت.نII). وجود اختلاف في الجينات غير المنضوية في مركب التوافق النسيجي الرئيسي (أيضا تسمى جينات التوافق النسيجي الفرعية) يمكنها إحداث رفض للأنسجة المغروسة ولكنه ضعيف وغير مؤثر.
- يمكن تنشيط خلايا "ت" ضد مستضدات التوافق النسيجي عن طريقين:

بالتعرف المباشر أو التعرف غير المباشر.

• الرقع المتبادلة بين متبرع ومستقبل متطابقين جينيا (أأ إلى أأ، ب ب إلى بب ..... إلخ) تكون متوافقة تماما. في حالة التوالد (مثلا أب) فيمكن للشخص قبول رقعة من أحد الوالدين (أأ أو ب ب) ولكن يتم رفض أنسجتهم من قبل الوالدين لأنها تحتوي على مستضدات توافق نسيجي غريبة على أنسجة الوالدين - الرفض الأولي للرقعة المغروسة يتم عن طريق خلايا "ت". خلايا "ت٨" القاتلة وخلايا "ت٤"عن طريق تفاعل الحساسية المتأخرة تلعبان دورا في تحطيم الرقعة المغروسة. تشارك الأجسام المضادة في بعض الأحيان في تحطيم الرقعة المغروسة.

• الرفض المزمن متواسط بخلايا "ت". الرقع المغروسة تلتئم في مكانها وتتواصل مع المستقبل عبر أوعية دموية وتبدأ في وظائفها العادية لعدة أسابيع أو سنوات. الرفض الحاد المتسارع متواسط بخلايا "ت". يتم تحطيم الأنسجة المغروسة تماما خلال فترة أسبوعين. الرفض الحاد المتسارع متواسط بالأجسام المضادة. يحدث الرفض الحاد المتسارع لدى الأشخاص الذين يحملون مسبقا أجساماً مضادة بتركيز عالٍ ضد مستضدات الرقعة.

• المرضى الذين لديهم تثبيط طبيعي أو مفتعل في الجهاز المناعي أكثر قابلية لقبول اغتراس رقع غير متطابقة.

• تستخدم طريقتين لتحسين فرص بقاء الرقع غير المتطابقة كليا. تثبيط المناعة يعمد لمنع الاستجابة المناعية دون تحديد. تم حديثا تطوير عقاقير وأجسام مضادة أحادية النسل يمكنها استهداف الخلايا الليمفاوية التي تكون أكثر احتمالاً للتفاعل في استجابة مناعية ضد الرقعة المغروسة.

• اغتراس نقى العظام يعطي فوائد للمرضى الذين يعانون من بعض أنواع القصور المناعي وفقر الدم والأعراض الجانبية لعلاجات السرطان. خطورة اغتراس نقى العظام تكمن في حقيقة أن العملية تشمل غرس أنسجة نشطة ومتفاعلة مناعيا في شخص مستقبل لديه قصور مناعي لأسباب طبيعية أو نتيجة علاجات. يحدث

مرض تفاعل الرقعة ضد المستقبل عندما تتعرف الخلايا في نقى العظام المغروس على مستضدات التوافق النسيجي لدى المستقبل وتتفاعل ضدها على أنها غريبة ومن ثم تهاجم أنسجة المستقبل.

- مستضدات فصائل الدم (ألف، باء، واو) عبارة عن مواد من الكربوهايدريت موجودة على سطح كريات الدم الحمراء وخلايا أخرى. ويتم تحديدهما كناتج إنزيمي لموقعين موقع "هاء" وموقع "ألف، باء، واو". الأشخاص الذين يفتقدون "ألف" و"باء" على سطح الكريات الحمراء لديهم ينتجون أجساماً مضادة من نوعية "م" ضد "ألف" و"باء". الأشخاص الذين لديهم فصيلة الدم "ألف" يتحملون المستضد "ألف" على أنه من الذات وينتجون أجساماً مضادة للمستضد "باء" على أنه من الذات وينتجون أجساماً مضادة للمستضد "ألف". عدم توافق فصائل الدم يؤدي إلى تفاعل عند نقل الدم يسمى التفاعل الدموي الحاد، فالأجسام المضادة ضد مستضدات فصائل الدم "ألف، باء، واو" أساساً متواجدة طبيعيا ولا تحتاج لتحفيز ليتم إنتاجها.
- تحلل كريات الدم الحمراء في الجنين تحدث هذه الحالة عندما تنتقل أجسام مضادة للعامل الريصي من أم سالبة للعامل إلى الدورة الدموية لجنين موجب للعامل الريصي. يؤدي ذلك لتحطيم كريات الدم الحمراء في الجنين وحدوث فقر دم بالإضافة إلى تلف خطير في أعضاء أخرى بالجسم.

مراجع مقترحة

Appelbaum FR. The current status of hematopoietic cell transplantation .Annu Rev Med 2003;54: 491.

Janeway CA Jr.,Travers P. Walport M.Shlomchik P. Autoimmunity and transplantation. In Immunobiology : The immune system in health and disease,6th ed. Philadelphia : Garland Publishing,2004.

Masri MA.The mosaic of immunosuppressive drugs. Mol Immunol 2003;39:1073.

Sachs DH. Sykes M .Robson SC. Cooper DK .Xenotransplantation.Adv Immunol.2001;79:129.

Schroeder RA, Marroquin CE, Kuo PC. Tolerance and the "Holy Grail "of transplantation ,J Surg Res 2003;111: 109.

Strober S,Lowsky RJ.Scandling JD . Millan MT .Approaches to transplantation tolerance in humans. Transplantation 2004;77: 932.

Sykes M. Auchincloss H Jr, Sachs DH. Transplantation Immunology .In Paul WE ,ed. Fundamental Immunology,5th.ed.Philadelphia: LippincottWilliams&Wilkins,2003.

أسئلة مراجعة

١- رجل يبلغ من العمر ٤٥ عاما أجريت له عملية اغتراس قلب من متبرع متوفٍّ. وكإجراء احتياطي أعطي علاجات تشمل على سايكلوسبورين وتاكروليمس. هذه العلاجات المثبطة للمناعة تعمل أساسا على :

أ) تخفيض تركيز الأجسام المضادة بمنع ظهور باقة التميز (ب.ت٤) على خلايا "ب".

ب) نقص تكاثر خلايا "ت" بمنع إنتاج مستحث الخلايا-٢ (م.خ٢).

ج) اعتراض الخلايا البلعمية الكبيرة ومنعها من تقديم المستضد.

د) قتل الخلايا الجذعية بنقى العظام.

هـ) ضمور الغدة التوتية.

٢- احتاج لويس إلى عملية غرس كلية. وقد كانت مستضدات الخلايا البيضاء لديه أ٣/ أ٦١ ، ب٢٧/ ب٤٤، س١، س٨، (في كل موقع كتب حليل الأم أولا). كان هنالك عدد من المتبرعين. أي هؤلاء المتبرعين هو الاختيار الأفضل:

أ) متبرع لديه مستضدات الخلايا البيضاء أ٣/ أ٨، ب٧/ ب٢٢، س٤/ س٨.

ب) متبرع لديه مستضدات الخلايا البيضاء أ٦١/ أ٦١، ب٢٧/ ب٢٤، س١٢/ س١.

ج) متبرع لديه مستضدات الخلايا البيضاء أ٢٧/ أ٤٤، ب١/ ب٨، س٣/ س٦.

د) متبرع لديه مستضدات الخلايا البيضاء أ٣/ أ٦١، ب٢٤/ ب٧، س٢/ س٩.

هـ) متبرع لديه مستضدات الخلايا البيضاء أ٣/ أ٣، ب٢٧/ ب٤٤، س٦/ س١.

٣- أي هذه العلامات يتوقع أن تحدث أقل آثار جانبية كمثبطة للمناعة؟

أ) تعريض كل الجسم لجرعة عالية من الأشعة.

ب) إعطاء أجسام مضادة لباقة التميز ٣ (ب.ت.٣).

ج) إعطاء أجسام مضادة لباقة التميز ٤ (ب.ت.٤).

د) إعطاء عقار السايكلوسبورين.

هـ) إعطاء كورتيزون (جرعة عالية).

٤- نتيجة لعلاج كيميائي مكثف للسرطان، احتاجت المريضة يولالندا لعملية غرس نقى العظام. وكانت المتبرعة والدتها. من المضاعفات التي كانت متوقعة:

أ) مرض المستقبل - ضد - الرقعة.

ب) مرض الرقعة - ضد - المستقبل.

ج) تفاعل حساسية من النوع الأول.

د) تفاعل حساسية من النوع الثاني.

هـ) مرض مناعة ذاتية.

٥- الرقعة (ماعدا نقل الدم) المتبادلة بين متبرعين ومستقبلين لا تربطهم قرابة (دون تدخل علاجي) والتي كانت متطابقة لجينات خلايا الدم البيضاء:

أ) مستحيل حدوثها في الإنسان.

ب) يحتمل رفضها خلال ١-٢ يوم.

ج) يحتمل رفضها خلال ١-٢ أسبوع.

د) يحتمل رفضها خلال شهور أو سنوات.

هـ) من المؤكد نجاحها.

٦- تلقى عدة أشخاص عمليات غرس قلب من القرود وبدرجة نجاح قصيرة. والمشكلة الأساسية في عمليات غرس الأعضاء بين فصائل مختلفة هي:

أ- مرض تفاعل الرقعة - ضد - المستقبل.

ب) ارتباط خلايا "ت" في المستقبل مع مستضدات (م.ت.نI) في الرقعة.

ج) رفض متسارع لوجود أجسام مضادة طبيعية مسبقا.

د) عدم إمكانية غرس القلب في نفس المكان.

هـ) تؤدي هذه الرقع غير المتجانسة إلى إحداث تفاعل حساسية متأخرة.

٧- أي من هذه الأعضاء يمكن اغتراسها بنجاح بين متبرع ومستقبل لا يوجد تطابق بينهم لدرجة كبيرة ودون استخدام علاجات مثبطة؟

أ) نقي العظام.

ب) .

ج) الكلى.

د) الكبد.

هـ) القلب.

٨- أهم عامل له أثر كبير على نجاح الرقعة المغروسة، بين هذه العوامل هو:

أ) درجة عدم التوافق بين جينات المتبرع والمستقبل.

ب) حجم الرقعة.

ج) عمر المتبرع.

د) جنس المتبرع.

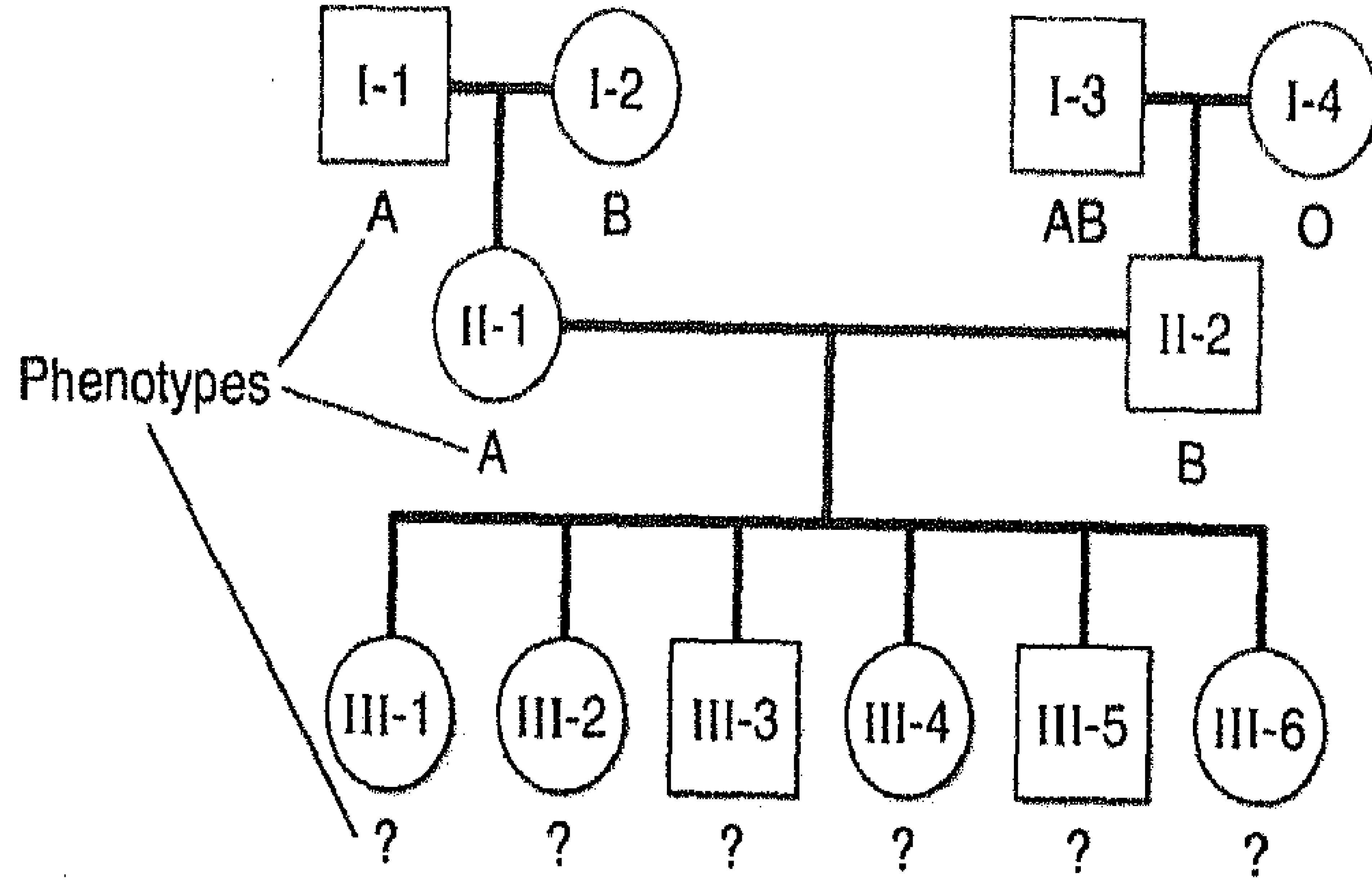
هـ) اغتراس الرقعة من مكانها الطبيعي أو مكان آخر.

٩- فصائل الدم (ألف،باء،واو) يتم تحديدها من موقع واحد به حليل "ألف" (شبه سائد مع "باء" ولكنه سائد مع "واو") ، "باء" (شبه سائد مع "ألف" ولكنه سائد مع "واو"، و "واو" (متنحى "لألف" و "باء") (الشكل رقم ٨, ١٠) يوضح فصائل الدم للأشخاص في الرعيل I و II. ما هي أنواع الفصائل المتوقع وجودها في الرعيل III؟

أ) "ألف" ، "باء"، "ألف وباء" ، "واو".

ب) "باء" ، "ألف وباء".

د) "ألف" ، "باء"، "ألف وباء".



الشكل رقم(٨, ١٠).

هـ) "ألف وباء" ، "واو".

١٠) أثناء فترة حمل ميشيل الرابعة ذهبت لاستشاري أمراض النساء والتوليد لشعورها بعدم الارتياح. لم تكن تراجع عيادة متابعة ما قبل الولادة. وقد اتضح أن الجنين يعاني من فقر دم داخل الرحم وقد وجد أن ميشيل سالبة للعامل الريصي بينما الأب موجب. وقد تم رصد أجسام مضادة ضد العامل الريصي بتركيز عالٍ لدى ميشيل.

الأجسام المضادة ضد العامل الريصي لها الخصائص التالية:

أ) من نوعية القلوبين المناعي "م" ويمكنها عبور المشيمة ومهاجمة كريات الدم الحمراء الموجبة للعامل الريصي في الجنين.

ب) من نوعية القلوبين المناعي "ي" ويمكنها عبور المشيمة وإحداث تفاعل حساسية من النوع الأولي في الجنين.

ج) من نوعية القلوبين المناعي "ج" ويمكنها عبور المشيمة ومهاجمة كريات الدم الحمراء الموجبة للعامل الريصي في الجنين.

د) أنها تصدر من الجنين ويمكنها عبور المشيمة ومهاجمة كريات الأم الحمراء الموجبة للعامل الريصي.

هـ) تتواجد فقط في الدورة الدموية للأم.

الفصل الحادي عشر

العلاج المناعي وتثبيط المناعة

• العلاج المناعي – طرق تحفيز الاستجابة المناعية• تثبيط المناعة – طرق تثبيط الاستجابة المناعية • الكورتيزون• مضادات الالتهاب غير المحتوية على الكورتيزون • علاج الربو الشعبي• طرق تغيير الاستجابة المناعية• القلوبين المناعي لعلاج العامل الريصي• المضادات الحيوية • مستحثات الخلايا• مصل علاج الحساسية.

مقـدمة

عندما يضعف الجهاز المناعي نتيجة علاج كيميائي أو تتزايد فعاليته بصورة مفرطة كما يحدث في حالة رفض الأعضاء المغروسة أو استجابات المناعة الذاتية، فيمكن في هذه الحالات تحفيز أو تثبيط أو تغيير مسار الاستجابات المناعية. سيتم في هذا الفصل عرض عدة طرق لتثبيط أو تعديل مسار الاستجابة المناعية.

العلاج المناعي – طرق تحفيز الاستجابة المناعية

تستخدم في العلاج المناعي عدة طرق علاجية بهدف تحفيز الجهاز المناعي لمحاربة الأمراض، فعلى سبيل المثال فالمواد المحفزة تنشط الجهاز المناعي بطريقة مباشرة أو غير

مباشرة. وقد استخدم الإنترفيرون كعلاج مناعي واستخدمت القلوبينات المناعية المصلية بنجاح في علاج المرضى الذين يعانون من قصور أو انعدام القلوبينات المناعية.

المواد المحفزة

تنشط المواد المحفزة بطريقة غير محددة الجهاز المناعي مباشرة أو عن طريق غير مباشر. وقد أشرنا في الفصل ٦ إلى استعمال المحفزات في الأمصال لتنشيط الاستجابات المناعية. يمكن للمحفزات المستحضرة من المواد الميكروبية تقوية الاستجابات المناعية الضعيفة وذلك عن طريق زيادة عدد الجزيئات التي تعمل كإشاراتِ مساعدة على الخلايا مقدمة المستضدات.

بي - سي - جي: (عصيات كالميتي - قورين):

يستخدم البي سي جي عموما كمصل ضد مرض الدرن وأيضا كعلاج يعطى للمرضى بعد عمليات سرطان المثانة السطحي فيحقن محلول ال بي.سي.جي داخل المثانة أسبوعيا لمدة ٦ أسابيع ليحدث إلتهاب وينشط الوظائف المناعية. أيضا استخدم ال بي.سي.جي في تجارب سريرية لتحفيز وظائف المناعة في علاج الميلانوما وبعض أنواع السرطان وذلك عن طريق حقن الورم السرطاني مباشرة أو حقن خلايا سرطانية مضافا إليها بي.سي.جي في المريض. وقد كانت النتائج من هذه الدراسات تتأرجح بين النجاح والفشل.

الليفاميزول:

يستخدم عقار الليفاميزول في الطب البيطري لعلاج عدوى الطفيليات. يحفز هذا العقار أيضا الجهاز المناعي ويمتاز بسمومية منخفضة وقد استخدم، بالإضافة إلى علاجات أخرى، لاستعادة المناعة الخلوية في بعض العداوى المزمنة مثل فيروس الهيربس التناسلي أو العداوى المتكررة مثل التهابات الجهاز التنفسي الفيروسية.

مستحث الخلايا-١٢

(م.خ١٢) من المستحثات التي تنتجها عدة خلايا ومن آثاره تنشيط وظائف الخلايا الطبيعية القاتلة وخلايا "ت" ويعمل أيضا كعامل نمو لخلايا "ب". وبناء على ذلك فله قيمة علاجية عندما يعطي كمحفز مع الأمصال وقد اتضح أن إعطاء (م.خ١٢) مع مصل علاج الميلانوما يزيد من فعالية الاستجابة المناعية للمصل.

العلاج بمستحثات الخلايا

تقوم مستحثات الخلايا مثل الإنترفيرونز بدور هام في المناعة الفطرية والمناعة المكتسبة ويشمل ذلك نمو الخلايا، تطور الخلايا، الالتهابات ومعالجة الأنسجة.

وقد استخدم النوع الأول من الإنترفيرونز (ألفا/ بيتا) والنوع الثاني (قاما) كعلاج مناعي. وقد أثبت الإنترفيرون (ألفا) والإنترفيرون (بيتا) المركب فعالية في علاج بعض المرضى الذين يعانون من التهابات فيروسية نتيجة الإصابة بفيروس الكبد "ب و سي". ومثل الإنترفيرون الطبيعي من الجسم، فالإنترفيرون المركب يختفي سريعا من الدورة الدموية ولإطالة بقاء حيويته وفعاليته فقد تم خلطه بمادة بولي إيثيلين قلايكول (بيق) ويؤدي العلاج المطول بهذا المركب إلى نقص حالات سرطان الكبد في حوالي ٢٠٪ من الأشخاص المصابين إصابة مزمنة بفيروس الكبد "سي".

يؤدي مرض الحبيبات المزمن إلى حدوث التهابات ميكروبية متكررة نتيجة نقصان وظائف الإنزيم (ن.أ.د.ب.هـ). وقد تناقص حدوث الالتهابات الخطيرة في المرضى الذين تم علاجهم بمركب الإنترفيرون (قاما). أيضاً تم استخدام الإنترفيرون (قاما) لعلاج حالات الحساسية المزمنة المتواسطة بالقلوبين المناعي "ي". ويكمن مبدأ العلاج هنا في أن الإنترفيرون (قاما) يثبط إنتاج مستحث الخلايا ٤ (م.خ٤) وذلك يؤدي لانخفاض حدوث الاستجابات المتواسطة بالقلوبين المناعي "ي".

تطور علاج مناعي ضد السرطان اعترته عدة صعوبات وبعض العلاجات لم يتم الاعتماد عليها إلا حديثاً. وقد نجح النوع الأول من الإنترفيرون (قاما) في تمديد فترة

خمود سرطان الدم الشعيري. وأيضاً أدى حقن مستحث الخلايا ٢ (م.خ٢) إلى تمديد فترة خمود سرطان الكلى والميلانوما. وقد استخدم الإنترفيرون (قاما) وعامل نخر السرطان (ألفا) لعلاج سرطان المبيض. وقد ثبتت فعالية مستحث الخلايا ٢ (م.خ٢) في تنشيط الخلايا الطبيعية القاتلة والتي تقوم بمهاجمة وتحطيم الخلايا السرطانية. تؤدي هذه الخلايا التي تم تنشيطها بمستحثات الخلايا (خلايا طبيعية قاتلة) إلى تمديد فترة خمود الميلانوما.

وبالرغم من أن خلايا "ت" تتعرف على الخلايا السرطانية، إلا أن نمو السرطان يطغى على الاستجابات المناعية. وقد تم تطوير علاج مناعي جديد وذلك بفصل خلايا "ت" من الخلايا السرطانية بعد إزالتها جراحيا ثم يتم مضاعفة هذه الخلايا في المختبر وذلك بإضافة مستحث الخلايا ٢ (م.خ٢) ومن ثم يتم حقنها مره أخرى في المريض. والمبدأ في هذا العلاج أن خلايا "ت"٨ الفاتكة التي تم فصلها من الخلايا السرطانية مبرمجة لتحطيم الخلايا السرطانية. وعندما يتم مضاعفة أعدادها وإعادة حقنها في المريض تكون أكثر فعالية في تحطيم الخلايا السرطانية. تم أيضا في بعض المحاولات تحوير الخلايا السرطانية بالهندسة الوراثية لتظهر على سطحها باقات التميز ٨٠/ ٨٦ (ب.ت٨٠/ ٨٦) و مستحث الخلايا ٢ (م.خ٢). عند إعادة هذه الخلايا للمريض، تعمل كخلايا مقدمة للمستضدات وبذلك تنشط خلايا "ت" لتتعرف على الخلايا السرطانية بدلا عن تثبيط نشاطها. تم أيضا في بعض التجارب السريرية استخدام أمصال ضد مستضدات الخلايا السرطانية. وقد أظهرت تجربة سريرية لمعالجة سرطان الرحم نتائج مشجعة للغاية.

العلاج الاستعاضي بالأجسام المضادة

يمكن علاج الأشخاص الذين يعانون من مرض قلة القلوبينات المناعية أو انعدامها بواسطة القلوبين المناعي الإنساني، فعندما يتم حقنه عن طريق العضل، يصل إلى أعلى تركيز في الدم بعد يومين تقريبا من حقنه. ويتكون القلوبين المناعي الإنساني

أساساً من القلوبين المناعي "ج" (ق.م.ج) ونسبة قليلة من القلوبين المناعي "م" و "أ" (ق.م.م) (ق.م.أ). ونظراً لأنه محضر من خليط من الأمصال المناعية المتحصل عليها من عدة أشخاص فهذا القلوبين المناعي يوفر طيفاً عريضاً من الأجسام المضادة. وتوفر الجرعة الواحدة في هذا القلوبين المناعي حماية لمدة شهر تقريباً (تجدر الملاحظة إلى أن نصف حياة القلوبين المناعي "ج" حوالي ٢٣يوم) ولذلك يجب إعطاء الجرعات كل شـــهر.

الأشخاص الذين يعانون من نقص انتقائي في الأجسام المضادة، الأشخاص الأكثر تعرضا للالتهابات (كبار السن والأطفال) والأشخاص المعرضون لعداوى ميكروبية محددة يمكنهم الاستفادة من الحقن العضلي لقلوبين مناعي واسع الطيف أو مستحضرات تحتوي أجساماً مضادة محددة. وتضم هذه المستحضرات المتوفرة تجاريا قلوبينات مناعية ضد مرض الكزاز، فيروس الكبد "ب"، داء السعر، الفيروس المضخم للخلايا (CMV) والفيروس النطاقي الحماقي (Varicella zoster) .

وقد وفرت تقنية تحضير أجسام مضادة وحيدة النسيلة إمكانية إنتاج كميات كبيرة من الأجسام المضادة ضد مستضدات لأنواع من السرطان مثل مضاد باقة التميز ٢٠ (ب.ت٢٠) لعلاج الليمفوما. وتستخدم الأجسام المضادة وحيدة النسيلة في حوالي ٢٠٪ من المرضى الذين يتلقون علاجاً مناعيًّا.

تثبيط المناعة – الطرق التي تثبط الاستجابة المناعية

يتفاعل الجهاز المناعي في بعض الأحيان بصورة عنيفة تستوجب التهدئة. ويستخدم لفظ التثبيط المناعي عندما تقل فعالية استجابة مناعية عادية. ويمكن التحكم في الجهاز المناعي باستخدام عقاقير تمنع الجسم من رفض الأعضاء المغروسة أو لعلاج أمراض المناعة الذاتية. ويمكن استخدام طرق محددة أو غير محددة.

المواد المضادة للالتهاب

تحدث الالتهابات غالبا كنتيجة مباشرة أو غير مباشرة لتنشيط الجهاز المناعي

الفطري. ومن خصائص الالتهاب تسرب البلازما ومكونات الدم في الفراغات بين خلايا الجسم وهجرة كريات الدم البيضاء لموقع الالتهاب. تفرز الخلايا المحببة مثل الخلايا البدينة والخلايا القاعدية والخلايا الحمضية مواد مفعلة للالتهاب مثل الهستامين، السيروتونين، البروستاقلاندينز، البراديكاينين، المحركات الكيميائية للخلايا والليكوترينز. وربما يؤدي نشاط الخلايا البلعمية لإفراز جزيئات محللة. وتستخدم العقاقير المضادة للالتهابات مثل الكورتيزون والمضادات غير المحتوية على الكورتيزون مثل الإسبيرين للتحكم في الالتهابات.

الكورتيزون:

منذ استخدامه السريري لأول مره لعلاج التهاب المفاصل الروماتيدي في عام ١٩٤٩م توسعت الاستخدامات العلاجية للكورتيزون. تستخدم حاليا مركبات الكورتيزون كعلاج غير محدد لعدة أمراض تضم أمراض المناعة الذاتية، أمراض الحساسية والربو الشعبي ولمنع رفض الأعضاء المغروسة. ويعطى الكورتيزون بعدة طرق منها العلاج الوريدي، الاستنشاق عن طريق الأنف أو كعلاج موضعي. ونسبة لأن أعراضه الجانبية قد تكون شديدة في حالة تناوله لفترات طويلة وبجرعات عالية فمن المهم مراجعة الجرعات ورصد أي آثار جانبية.

وبالرغم من أن الكورتيزون علاج فعال ضد الالتهابات، إلا أن طريقة عمله غير مفهومة تماماً.

بعض آثار الكورتيزون تضم:

- نقص حجم ونقص عدد الليمفاويات في الطحال والعقد الليمفاوية.
- تعديل وظيفي في بعض أنواع خلايا "ت".
- تثبيط المواد المفعلة للالتهاب مثل الهستامين والبروستاقلاندين والليكوتيرين.
- تثبيط هجرة الخلايا وحيدة النواة والخلايا المحايدة.

• تغيير توزيع الخلايا البيضاء مما يؤدي إلى نقص في أعداد الخلايا الليمفاوية وزيادة في أعداد كريات الدم البيضاء المحايدة.

• تثبيط إنتاج مستحث الخلايا ١ (م.خ١) وتقليل تركيز مستحث الخلايا ٢ (م.خ٢) وتقليل تركيز القلوبين المناعي "ج" (ق.م.ج) في الدم.

تخفض مركبات الكورتيزون الأعراض السريرية لبعض الأمراض مثل أمراض المناعة الذاتية ومرض الأمعاء الالتهابي ومرض فقر الدم المناعي ومرض انخفاض صفائح الدم النذفي ومرض المفاصل الروماتيدي. وفي علاج الربو الشعبي ينصح باستخدام الكورتيزون عن طريق الاستنشاق كعلاج أولي أساسي. ويستخدم الكورتيزون أيضا في تقليل الاستجابة المناعية ضد الأعضاء المغروسة ولا سيما في حالة عدم التوافق النسيجي للرقعة المغروسة وذلك كأساس لنجاح عملية الإغتراس.

تتوفر الآن عدة أنواع من مركبات الكورتيزون. ويشمل الاستخدام العام إعطاءه عن طريق الفم أو بالحقن في الوريد أو العضل. ويستخدم الكورتيزون عن طريق الاستنشاق في الربو الشعبي وكرشاش أنفي لعلاج التهابات الأنف. بعض المركبات الموضعية تستخدم لعلاج الإكزيما أو حساسية العيون.

هنالك فوائد ومخاطر لعقار الكورتيزون مثل العقاقير الأخرى. وتعود المضاعفات والآثار الجانبية للكورتيزون بحجم الجرعة ومدة الاستخدام وطريقة تناوله، فالأعراض الجانبية للجرعات العالية والمستخدمة لفترة طويلة ربما تكون خطيرة. بعض هذه الآثار الجانبية تضم تثبيط الهرمون المحفز لغدة البتويتاري الالتهابات الميكروبية، ارتفاع ضغط الدم، التهاب القرنية، ارتفاع السكر في الدم وهشاشة العظام.

مضادات الالتهابات غير المحتوية على الكورتيزون:

هذه المركبات مضادة للالتهابات ولكنها خالية من الكورتيزون. تضم هذه المركبات الأسبيرين والأيبوبروفين. الأثر الأساسي لهذه المركبات مضاد للالتهاب ولكنها تعمل أيضا كمخفضات للحرارة ومسكنات للألم. توفر هذه المركبات فوائد

سريرية في علاج الأمراض الالتهابية وفي الحالات التي تستدعي منع تجمع صفائح الدم.

تؤدي هذه المركبات لاعتراض إنزيم السايكلوجينيز (الإنزيم المنتج للبروستاقلاندين) وبذلك تحبط إنتاج البروستاقلاندين والثرومبوكسين. إحباط إنتاج البروستاقلاندين يقلل من تجمع السوائل فيقل الورم، وكذلك يقلل تجمع كريات الدم البيضاء ويخفف الألم ويؤدي لانخفاض الحرارة. إحباط إنتاج الثرومبوكسين يمنع تجمع الصفائح الدموية. ويلاحظ أن الأثر المضاد للالتهابات لهذه المركبات يحدث في الجرعات العالية، بينما أثرها في تخفيف الألم يعتمد على الجرعة وحدة الألم.

تستخدم هذه المركبات سريريا لتخفيض الحرارة ولعلاج الألم البسيط والمتوسط والالتهابات كما في مرض المفاصل الروماتيدي. ومن أهم فوائد الأسبيرين إحباط تجمع الصفائح الدموية وذلك يمنع تجلط الدم في الوريد التاجي وبالتالي يقي من الذبحة القلبية. وقد أثبت عقار الإسبيرين فوائده السريرية في تخفيض حالات الذبحة القلبية وآلام الأوعية القلبية غير المستقرة.

الأثر الأساسي الجانبي لهذه المركبات مثل الأسبرين تقع في الجهاز الهضمي وتضم مجموعة من الأعراض تبدأ كتهيجات بسيطة موضعية إلى نزيف معوي حاد نتيجة تقرحات. تضم أيضا الآثار الجانبية انخفاض سرعة التنقية في الكلى و هبوط كلوي حاد والتهاب بالكلى. ولكن احتمال التسمم الكلوي غير متوقع في المرضى الذين لديهم وظائف الكلى طبيعية.

دواعي تثبيط المناعة

يستخدم العلاج الاعتراضي غالبا لتخفيض استجابات المناعة الذاتية في أمراض مثل مرض المفاصل الروماتيدي، مرض الأمعاء الالتهابي ومرض الذئبة الحمراء. تستخدم أيضا علاجات تثبيط المناعة للإقلال من الحالات الحادة لمرض الربو الشعبي ورفض الرقع المغروسة.

علاج مرض المفاصل الروماتيدي:

مرض المفاصل الروماتيدي من أمراض المناعة الذاتية الالتهابية المدمرة للأنسجة وتتواجد في مسبباته استجابات مناعية خلوية وخلطية تؤثر في بداية المرض بالأغشية المحيطة بالمفاصل الصغيرة وكذلك الكارتليدج. ويتطور المرض ليشمل ليس فقط المفاصل الكبيرة ولكنه يؤثر أيضا على أعضاء الجسم الأخرى. وبالرغم من أن آلية إحداث المرض الأولية غير معروفة، ولكن يبدو أن تعرف خلايا "ت"٤ على مستضدات داخل المفصل تؤدي لإفراز مستحثات خلايا التهابية تؤدي لتجمع الخلايا المحايدة والخلايا البلعمية الكبيرة التي تبدأ في تحطيم مادة الكارتليدج. تتواجد أيضا داخل أغشية المفاصل الملتهبة خلايا "ب"، خلايا بلازمية، خلايا "ت" وأنواع متعددة من مستحثات الخلايا تضم عامل نخر الأورام (ألفا) مستحث الخلايا ١ (م.خ١)، مستحث الخلايا ٨ (م.خ٨) والإنترفيرون "قاما". وتنتج خلايا "ب" المعتمدة على خلايا "ت"٤ عامل الروماتيد المكون من قلوبين مناعي م (ق.م.م). ارتباط عامل الروماتيد بالقلوبين المناعي "ج" (ق.م.ج) يؤدي لتكوين معاقد مناعية. ترسب هذه المعاقد المناعية بالإضافة إلى تنشيط بروتينات المتممة تؤدي لتحطيم المفصل وكذلك تترسب المعاقد على جدران الأوعية الدموية وتؤدي لاعتلال الرئة كما يحدث في الحالات المتقدمة لمرض المفاصل الروماتيدي.

يشمل علاج المفاصل الروماتيدي مضادات الالتهابات غير المحتوية على الكورتيزون، بعض العلاجات المهدئة للروماتيد، مركبات الكورتيزون وبعض المركبات البيولوجية (مثبط عامل نخر السرطان (ألفا) ومستحث الخلايا ١ (م.خ١). وكما ذكر سابقا فمضادات الالتهابات غير المحتوية على الكورتيزون تثبط إنزيم السايكلوجينيز وتمنع تكوين البروستاقلاندين. يؤدي ذلك إلى تقليص الورم، منع تجمع كريات الدم البيضاء ويقلل من الألم المصحوب بمرض المفاصل الروماتيدي. العلاجات المهدئة تشمل مثبطات المناعة، الميزوتريكست، مضادات الملاريا عقار ملح الذهب والسلفاثلازين. تؤدي هذه العلاجات لإبطاء تقدم المرض ولكنها لا تؤدي إلى شفاء تام.

طريقة عمل العلاجات المهدئة غير معروفة ولكنها تعدل الجهاز المناعي، وربما تأخذ عدة أسابيع إلى ٦ أو ٨ أشهر حتى تظهر الاستجابة للعلاج. وقد أثبتت الدراسات فائدة هذه العقاقير في علاج مرض المفاصل الروماتيدي وإن كانت أعراضها الجانبية كثيرة الحدوث ولكن يمكن التقليل منها بتعديل الجرعات.

أكثر هذه العلاجات استعمالا هو الميزوتريكسيت وهو علاج مثبط لتكوين الحمض النووي ويستخدم كمثبط للمناعة. ويعمل هذا العقار على منع الإنزيم المخفض "دايهادروفوليت" الذي يحول حمض الفوليك إلى المركب النشط "تيتراهايدروفوليك" الذي ينتج الثايمدين. تشمل الأعراض الجانبية للميزوتريكسيت تليف الكبد، التهاب الرئة التحسسي وتثبط نقى العظام. ونسبة لأن الجرعة المطلوبة قليلة فربما لا تحدث هذه المضاعفات.

العلاجات الأخرى التي تستخدم في علاج مرض المفاصل الروماتيدي تشمل المركبات القلوية وشبيهات "البيورين" التي تمنع تكاثر الخلايا. تشمل المركبات القلوية "السايكلوفوسفامايد" و "الكلورامبيوسيل". وتشمل شبيهات البيورين "الأزاثيوبرين" و "الميركابتوبيورين". هذه المثبطات المناعية لها أعراض جانبية خطيرة مثل تسمم الكبد ومصحوبة أيضا بزيادة احتمال حدوث السرطان والالتهابات الميكروبية.

تلعب مستحثات الخلايا دوراً هاماً في مسار الالتهابات الدفاعية وفي تحطيم المفاصل في مرض المفاصل الروماتيدي على حد سواء. بناء على ذلك فالعقاقير التي تمنع نشاط مستحثات الخلايا تستخدم في علاج مرض المفاصل الروماتيدي. وقد استخدمت عدة طرق مثل الأجسام وحيدة النسيلة المضادة لعامل نخر السرطان والمستقبل لعامل نخر العظام "ألفا" والبروتينات القافلة لمستقبل مستحث الخلايا ١ (م.خ١). تمنع الأجسام المضادة وحيدة النسيلة نشاط عامل نخر العظام وبذلك تبطل مفعول مستحث خلايا هام في مسار المرض. الطريقة الثانية هي استخدام ما يعرف بالجزئ المناعي اللاصق وهو بروتين تم إنتاجه بواسطة تقنية الحمض النووي. يربط هذا البروتين الجزء الثابت

من الجسم المضاد بمستقبل مستحث الخلايا. بهذه التقنية تنافس الجزيئات المناعية اللاصقة مستقبلات عامل نخر السرطان الملتصقة على سطوح الخلايا وبذلك تقلل الأثر الوظيفي لعامل نخر العظام. الطريقة الثالثة هي استخدام بروتين مركب يشبه مضاد مستقبل مستحث الخلايا ١(م.خ١). هذا البروتين يغلق بكفاءة موقع مستقبل مستحث الخلايا ١ فبذلك يمنع ارتباطه على سطح الخلايا. أثبتت الدراسات السريرية أن عامل نخر السرطان يقلل من علامات و أعراض مرض المفاصل الروماتيدي ويبطئ تلف المفصل. بالإضافة إلى ذلك فإن مفعول هذه الطرق العلاجية أسرع من العلاجات التقليدية المهدئة. الآثار غير المرغوبة لمثبطات مستحثات الخلايا ربما تشمل الالتهابات الميكروبية مثل تنشيط التهاب كامن لميكروب المنفطرة الرئوية.

يرتفع تركيز مستحث الخلايا "١" (م.خ١) لدى مرضى المفاصل الروماتيدي وبناء على ذلك فإن استخدام مضاد مستقبل مستحث الخلايا "١" من الطرق المستخدمة في علاج مرض المفاصل الروماتيدي. ونسبة لأن هذه العقاقير تثبط الجهاز المناعي فربما تحدث التهابات خطيرة بالميكروبات الانتهازية.

علاج الربو الشعبي:

الربو الشعبي التهاب مزمن بالجهاز التنفسي. تشمل الخلايا الالتهابية التي تلعب دوراً في آلية الإمراض في الربو الشعبي الخلايا البدينة، الخلايا المحايدة، الخلايا الحمضية وخلايا ت"٤" المساعدة "٢". يسبب هذا الالتهاب نوبات متكررة من الأزيز وضيق التنفس والسعال لدى الأشخاص المصابين. تحدث معظم النوبات في أول الفترة الصباحية وفي الليل وتكون مصحوبة بزيادة إفراز المواد المخاطية وانسداد الشعب الهوائية. ويعتبر التحسس أو القابلية الجينية الوراثية لإحداث استجابات مناعية (متواسطة بالقلوبين المناعي الأرجي) لمسببات الحساسية من أقوى العوامل لتطور مرض الربو الشعبي. ويكون غالباً انسداد الانسياب الهوائي قابلاً للتغيير إما تلقائياً أو بعد العلاج.

تشمل العلاجات التي يوصى بها لعلاج الربو الشعبي حاليا مضادات المستقبل الأدرناليني (بيتا"٢") مركبات الكروتيزون، السيوفيلين (عقار يرخي العضلات الملساء بالشعب الهوائية وينتمي لمادة الكافيين)، عقار الكرومولين (يمنع إفراز حبيبات الخلايا البدينة)، مضادات اللكوترين ومضادات الكولين نظراً لأن آلية حدوث الربو الشعبي هو الالتهاب فإن استعمال مركب الكورتيزون عن طريق الاستنشاق يوصي به مع استعمال مضاد مستقبل الإدرينالين (بيتا "٢") عند الحاجة لذلك.

يكون الربو الشعبي دائماً مصحوباً بإفراز القلوبين المناعي الأرجي (ق.م.ي) بصورة متزايدة. وقد وافقت إدارة الأغذية والعقاقير الأمريكية حديثا على استخدام مستحضر من الإنسان يتكون من مضاد للقلوبين المناعي الأرجي (وحيد النسيلة) لعلاج الربو الشعبي المتوسط الحدة والمستديم. يمنع هذا الجسم المضاد التصاق القلوبين المناعي الأرجي على الخلايا البدينة والخلايا المناعية الأخرى وبذلك يمنع حدوث الالتهابات المتواسطة بالقلوبين المناعي الأرجي.

تلعب مستحثات الخلايا أيضاً دوراً في إمراضية الربو الشعبي وعلى وجه التحديد مستحث الخلايا "٤" (م.خ"٤") و (م.خ"١٣") وبذلك فهي من الأهداف القابلة للاعتراض العلاجي. وقد أثبت علاج بمركب مستقبل مستحث الخلايا "٤" (م.خ"٤") بعض الفوائد السريرية. ربما تعتمد علاجات المستقبل على مضادات مستحثات الخلايا أو مضادات مستقبلات مستحثات الخلايا لعلاج الربو الشعبي.

نبذ الرقع المغروسة:

معظم رقع النخاع العظمى غير متوافقة تماما. واغتراس النخاع العظمي هو في الأساس استبدال جهاز مناعي معتل أو محطم بآخر طبيعي وهو ذا فائدة عظيمة لأنواع معينة من الأمراض. وقد تمت مناقشة الفوائد والأضرار لهذا الإجراء العلاجي في الفصل ١٠. يحتوي النخاع العظمي (نقى العظام) على خلايا جذعية يمكنها إنتاج

خلايا وحيدة النواة وخلايا ليمفاوية وصفائح دموية وكريـات دم حمراء (انظر الفصل ٢) فالأشخاص الذين يعانون من مرض نقص المناعة الأولى نتيجة علة في الخلايا الجذعية التي تنتج الخلايا البيضاء يستفيدون من هذا العلاج (انظر الفصل ٧). فبالإضافة إلى ذلك فإن إمكانية استبدال النخاع العظمي تسمح باستعمال جرعات علاجية عالية ضد الحالات المرضية (مثل السرطان) لأنها تسمم خلايا الجهاز المناعي. ويؤدي التكاثر الذاتي للخلايا الجذعية، في حالات اغتراس النخاع العظمي الناجحة، إلى شفاء مستديم لا يحتاج إلى إعادة العلاج في فترات محدودة.

مصدر الخطورة في عملية اغتراس النخاع العظمي تكمن في غرس أنسجة مناعية سليمة ونشطة في شخص مستقبل يكون غير متوافق جينياً وغالباً ما يكون لديه نقص في المناعة، ففي هذه الحالة يكون الجهاز المناعي لدى المستقبل غير قادر على التفاعل ضد مستضدات التوافق النسيجي القريبة المتواجدة في خلايا النخاع العظمي المغروس ولكن العكس غير صحيح، فالخلايا المناعية النشطة في الرقعة المغروسة تتعرف على مستضدات المستقبل وتتفاعل ضدها ويؤدي ذلك لما يعرف بمرض الرقعة ضد المستقبل. (GVH). ولذلك فإن توافق جينات الأنسجة بين المتبرع والمستقبل يجب أن تكون متقاربة بقدر الإمكان. إن مرض الرقعة ضد المستقبل ربما يكون قاتلا. ولأن أشد أنواع المرض حدة تسببه خلايا "ت" النشطة في النخاع المغروس فإن إزالة هذه الخلايا بحرص من النخاع يمنع حدوث المرض بصورة حادة. من المؤمل أن تكون الخلايا الليمفاوية الجديدة التي ينتجها النخاع العظمي بعد غرسه قابلة للتكيف مع البيئة الجديدة مما يمكنها من تحمل مستضدات التوافق النسيجي لدى المستقبل. وإذا ما حدث مرض الرقعة ضد المستقبل عن طريق الخلايا الجديدة فإنه غالبا ما يكون طفيفاً وعابراً.

إن المفتاح لبقاء الرقع المغروسـة هو التقليل من الاسـتجابات المناعيـة ضد المستضدات في الرقعة ويمكن اتخاذ عدة مسارات لتحقيق هذا الهدف: التثبيط الكلي لجهاز المناعة، تثبيط انتقائي لبعض فصائل الخلايا البيضاء أو التثبيط الانتقائي المحدد للخلايا البيضاء التي تتفاعل ضد الرقعة المغروسة.

التثبيط الكلي لجهاز المناعة: استخدام العقاقير المثبطة للمناعة مثل الكورتيزون أو تعريض كل الجسم للأشعة لقي نجاحاً محدوداً. وبالرغم من أن هذه الطرق فعالة في منع رفض الرقع المغروسة إلا أنها تمنع أيضاً التفاعلات المناعية الدفاعية ضد الميكروبات. ونتيجة لذلك تحدث عداوى بالميكروبات الانتهازية، وعزل المريض من التعرض للميكروبات في البيئة المحيطة إجراء ليس بالسهل بالإضافة إلى أنه مكلف. وقد تم تسجيل بعض الحالات لحدوث التهابات فيروسية محمولة في الرقعة المغروسة مثل السايتوميقالوفايرس، لدى بعض المرضى الذين تم تثبيط المناعة لديهم.

تثبيط فصيل من الخلايا البيضاء: استخدام أجسام مضادة موجهة لجزيئات على سطح الخلايا الليمفاوية والخلايا التي تقدم المستضدات إجراء أقل حدة من تثبيط الاستجابات المناعية، فعلى سبيل المثال، فإن إستخدام أجسام مضادة موجهة ضد جزيئات مركب التوافق النسيجي من نوعية I و II (م.ت.نI و II) تعترض (ولو لفترة وجيزة) تنشيط خلايا "ت" وإعطاء أجسام مضادة موجهة ضد باقات التميز ٤ و ٨ (ب.ت.٤ و٨)، أثناء حدوث عملية رفض الرقع المغروسة، تقوم بالاتحاد مع خلايا "ت" وتحطيمها، وبذلك تمنع حدوث نوبة الرفض الحادة.

المسار الآخر يشمل تثبيط الاستجابات المناعية بغض النظر عن نوعية الاستجابات المتأثرة. ولكن إعطاء أجسام مضادة موجهة ضد خلايا "ت" (أجسام مضادة لباقة التميز ٣ (ب.ت٣) تؤدي لنفس المشاكل التي تحدثها الأدوية المثبطة للمناعة أو استخدام الأشعة ولا سيما إذا أعطيت لفترات طويلة فإنها تبطل فعالية الاستجابة للميكروبات الممرضة.

تثبيط الخلايا البيضاء الموجهه ضد الرقعة المغروسة: توفرت مع بدايات عام ١٩٦٠م عقاقير إضافية ذات آثار محددة على الجهاز المناعي. هذه العقاقير تستهدف

الخلايا المناعية الموجهة ضد مستضدات الأنسجة المغروسة بينما تترك باقي الجهاز المناعي قادرا على التعامل مع الميكروبات الممرضة والأخطار التي تهدد الجسم. ومن أكثر هذه العقاقير استعمالا لهذا الغرض هو السايكلوسبورين والتاكروليمس (أيضا يسمى ف.ك ٥٠٦) والرابامايسين. تثبط هذه العلاجات تكاثر وتنشيط خلايا "ت" التي تم حثها بمستضدات الأنسجة المغروسة بينما لا تؤثر على خلايا "ت" الساكنة.

عقار السايكلوسبورين من الأدوية المثبطة للجهاز المناعي وله أثر فعال في علاج المرضى بعد إجراء عمليات اغتراس الأنسجة والأعضاء بما في ذلك غرس النخاع العظمي وبعض أمراض المناعة الذاتية. وقد أثبتت الدراسات أنه يؤثر بصورة انتقائية على تنظيم نشاط خلايا "ت". وعلى وجه التحديد فعقار السايكلوسبورين يثبط مادة الكاسينيورين وهي ضرورية لتنشيط خلايا "ت" وهذه المادة تثبط تنشيط الجينات التي تنتج مستحثات الخلايا (م.خ-٢) و (م.خ-٣) ومادة الإنترفيرون "قاما" ومواد أخرى تنتجها خلايا "ت" عند حثها بواسطة المستضدات. والأعراض الجانبية لهذا العقار تشمل تسمم الكلى وتسمم الجهاز العصبي وارتفاع ضغط الدم وارتفاع البايليريوبين في الدم. وتسمم الكبد والالتهابات الميكروبية. وليس لهذا العقار أعراض جانبية على نقى العظام.

عقار التاكروليمس من المضادات الحيوية وهو أكثر فعالية من عقار السايكلوسيورين بحوالي ١٠ - ١٠٠ مرة. وتشبه آلية عمله السايكلوسبورين في أنه يغير بشكل انتقائي نشاط خلايا "ت" وذلك بتثبيط الكالسينيورين مما يؤدي إلى عدم إنتاج وإفراز مستحث الخلايا -٢ (م.خ٢). وتشبه أعراضه الجانبية عقار السايكلوسبورين.

عقار الرابامايسين أيضا من المضادات الحيوية ويشبه في تركيبه عقار التاكروليمس. ولكن عقار الرابامايسن يعطل استجابة خلايا "ت" للمستحثات وإنتاج القلوبينات المناعية من خلايا "ب".

آليات تغيير الاستجابة المناعية

يمثل إيقاف الاستجابة المناعية ، قبل أن تبدأ، الآلية الأفضل في بعض الأحيان.

وبديلاً لذلك فالاستجابة المناعية المزعجة (مثل الحساسية) أو التي تهدد الحياة (مثل صدمة الحساسية) يمكن تعديل مسارها في اتجاه أقل ضرراً.

إجراءات وقائية

لا يمكن في أغلب الأحيان إيقاف الاستجابة المناعية تماما ولكن يمكن التقليل من الأعراض المرضية المصاحبة للاستجابة المناعية بدرجة كبيرة. فالإجراء الناجح هو البدء في إعطاء علاجات قبل حدوث الاستجابة المناعية إذا ما توقع حدوثها. وكمثال لتلك الإجراءات الاستباقية هو إعطاء القلوبين المناعي ضد العامل الريصي وإعطاء المضادات الحيوية.

العلاج بالقلوبين المناعي ضد العامل الريصي:

يحدث الحمل مشاكل خاصة بالجهاز المناعي، فالجنين يتلقى الغذاء من الدورة الدموية للأم. وعدم توافق العامل الريصي يعرض الجنين لخطورة بالغة. فإذا كانت الأم سالبة للعامل الريصي والجنين موجب يؤدي ذلك إلى فقر دم يسمى مرض تحلل الدم لدى المولود، فمستضد العامل الريصي بروتين يؤدي لاستجابة مناعية متواسطة بالقلوبين المناعي "ج"، فعندما تعبر القلوبينات المناعية "ج" من الأم عبر المشيمة تؤدي لتحطيم أنسجة الجنين ولا سيما كريات الدم الحمراء. وتحدث مضاعفات عدم توافق العامل الريصي عندما يختلط دم الجنين الموجب للعامل الريصي مع دم الأم السالب للعامل الريصي ويسبب ذلك إنتاج أجسام مضادة للعامل الريصي. وغالباً ما يتم الحمل الأول لجنين موجب للعامل الريصي دون حدوث مضاعفات. ويمكن رصد خلايا موجبة من الجنين في دم الأم وهذه الخلايا تؤدي لإنتاج الأجسام المضادة ويمكن اعتبار أن أي حمل يحدث بين رجل موجب للعامل الريصي وامرأة سالبة سيؤدي لمولود غير متوافق في العامل الريصي. تؤدي حالات الإجهاض التلقائي أيضاً لإنتاج أجسام مضادة من نوعية "ج" للعامل الريصي.

وتختلف حالات مرض تحلل الدم في المولود في حدتها، ففي أسوأ الحالات، تعبر القلوبينات المناعية من نوعية "ج" من الأم عبر المشيمة وتلتصق بكريات الجنين الحمراء. يتم تنشيط عامل المتممة فيؤدي إلى تحلل كريات الدم الحمراء. وتؤدي حالة فقر الدم الناتجة إلى إلحاق أضرار بالغة بالجنين أو إلى وفاته داخل الرحم. ولمعادلة فقر الدم ينتج نقى العظام لدى الجنين كريات دم حمراء غير مكتملة النمو ووجود هذه الخلايا في دم الجنين يشكل العلامة الرئيسية للمرض.

يمكن منع حدوث مرض تحلل الدم في المولود عن طريق حقن مستحضرات تحتوي على تركيز عال من الأجسام المضادة للعامل الريصي. هذه المستحضرات تحتوي على أجسام مضادة تم جمعها من أمصال عدة أمهات أنتجن أجسام مضادة للعامل الريصي.

يجب إعطاء الأجسام المضادة للعامل الريصي بعد كل حمل (<١٢ أسبوع من فترة الحمل) يشمل ذلك حالات الإجهاض. تستخدم أيضا هذه المستحضرات بعد عمليات نقل الدم في الإناث اللاتي لديهن العامل الريصي سالب.

العلاج بالمضادات الحيوية:

تعطى في بعض الأحيان المضادات الحيوية لإيقاف التهاب ميكروبي وذلك للحد من حدوث استجابة مناعية أو منعها التهاب الحلق الحاد الناتج من ميكروب المكورات العقدية غالبا ما يشفى تلقائيا في الأطفال فتختفي الأعراض خلال عدة أيام في معظم المصابين. وربما تحدث مضاعفات من الالتهاب في قلة من المرضى، وهذا نتيجة إنتاج أجسام مضادة تتفاعل مع أنسجة الذات. هذه الأجسام المضادة مسؤولة عن حدوث الحمى الروماتيزمية المناعية الذاتية الحادة ومرض القلب الروماتيدي. وتمتاز مكروبات المكورات العقدية "أ" الموجبة القرام والتي تصنف الآن بالمكورات العقدية القيحية. بوجود كاربوهايدريت "أ" في جدار الميكروب وبروتينات تسمى "م" و "ت" و "ر". يستخدم البنسلين في علاج التهاب الحنجرة الناتج عن الإصابة بميكروب المكورات

العقدية ولم تحدث حالة مقاومة للعلاج بالبنسلين. ويسارع البنسلين في التخلص من الميكروب وبذلك يحد من تدخل جهاز المناعة. وفي حالة عدم إعطاء العلاج، تحدث استجابة مناعية تنتج أجسام مضادة للبروتين "م" في بعض المرضى. هذه الأجسام المضادة للبروتين "م" تتفاعل مع مستضدات مشابهة تتواجد في جدار صمام القلب الميترالي.

تعديل مسار المرض

لا يمكن التنبؤ في أغلب الأحيان، باحتمال حدوث ردة فعل من استجابة مناعية. في هذه الحالات تؤخذ احتياطات علاجية للتخفيف من التفاعلات التي قد تحدث أثناء تطور مسار المرض.

المستحثات:

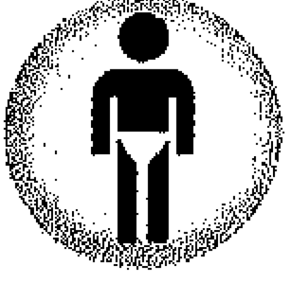
استخدمت مستحثات الخلايا عن طريق الحقن لتغيير مسار عدة أمراض. ومن أنجح هذه الاستخدامات هو إعطاء الإنترفيرون "ألفا" لعلاج سرطان الصبغي (ميلانوما) وقد أثبت استخدام مستحث نمو الخلايا المحببة والخلايا وحيدة النواة نتائج مذهلة في إطالة بقاء مرضى سرطان الصبغي (ميلانوما) وقد أثبتت عدة بحوث سريرية مستقلة أن إعطاء مستحث الخلايا إنترفيرون "ألفا" بالوريد يحسن من فترة بقاء المرضى. وقد أثبت مستحث الخلايا "٢" (م.خ٢) فائدة عند إعطائه للمرضى المصابين بسرطان الكلى.

إن اكتشاف عقاقير فعالة ضد فيروس مرض نقص المناعة المكتسبة أدى إلى انحسار عدد الوفيات في الدول النامية بدرجة مذهلة. ولكن بالرغم من أن هذه العقاقير تؤدي إلى نقص تركيز الفيروس إلا أنها غير قادرة على التخلص من الفيروس. تؤدي الإصابة بفيروس نقص المناعة ليس فقط لنقص خلايا "ت"٤ ولكن أيضا لنقص تعداد الخلايا وحيدة النواة والخلايا البلعمية الكبيرة وخلايا "ت"٨. ويكمن التحدي الأساسي في كيفية استعادة وظائف الخلايا المناعية. وتجرى الآن بحوث باستخدام مستحثات الخلايا

في المراحل السريرية وماقبل السريرية. وتشمل هذه البحوث استخدام مستحث الخلايا "٢" (م.خ٢) لتعديل النقص في خلايا "ت" ٤ ومستحث الخلايا ١٢ (م.خ١٢) لتحفيز استجابة مناعية خلوية ضد الفيروس ومستحث الخلايا ١٥ (م.خ١٥) لتحفيز وظائف خلايا "ت"٨. وإنترفيرون "ألفا" وإنترفيرون "قاما" لتحفيز عمل الخلايا الليمفاوية الفاتكة ومستحث الخلايا وحيدة النواة والخلايا المحببة لتحفيز وظائف الخلايا وحيدة النواة والخلايا البلعمية الكبيرة ومستحث الخلايا المحببة لتحفيز إنتاج كريات الدم البيضاء. والهدف الأساسي من إستخدام العلاج بمستحثات الخلايا هو الحفاظ على المناعة وتحفيزها ضد فيروس نقص المناعة ومنع الالتهابات الميكروبية الانتهازية. ولكن هذه العلاجات مصحوبة بعدة آثار جانبية. على سبيل المثال فإن مستحث الخلايا ٢ (م.خ٢) يدعم نمو خلايا "ت" والخلايا الطبيعية القاتلة ولكنه أيضا يؤدي إلى زيادة معدل الموت المبرمج في خلايا "ت"٤ و "ت"٨ وله خصائص تبطئ من مسار حدوث موت الخلايا المبرمج.

إزالة التحسس بلقاح الحساسية:

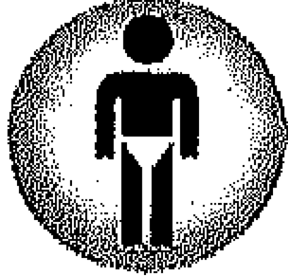
في حالات عدم التمكن من تجنب المستضدات المسببة للحساسية وعندما تكون العلاجات غير فعالة في تحسن حالات حساسية الأنف أو حساسية الشعب الهوائية (الربو) فيمكن محاولة العلاج المناعي بلقاحات المستضدات. ويعتمد هذا العلاج على حقن مستحضر من المستضد تحت عدة مرات لفترة أسابيع أو أشهر مع زيادة تركيز المستضد في المستحضر تدريجيا. ويهدف هذا العلاج لزيادة تركيز الأجسام المضادة من نوعية ج (أ.م.ج) ضد المستضد وينتج عن الحقن المتكرر للمستضد تغيير مسار إنتاج الأجسام المضادة الأرجية (م.ج.ي) وإنتاج أجسام مضادة "ج". وآلية عمل هذه الأجسام المضادة أنها تتحد مع المستضد وتزيله قبل أن يتحد مع الأجسام المضادة الأرجية الملتصقة على الجدارالخارجي للخلايا البدنية. ونظراً لإمكانية حدوث صدمة حساسية لدى بعض المرضى عند حقنهم بالمستضد فينصح بإبقاء المريض تحت المراقبة لفترة ٢٠ دقيقة بعد إعطاء الحقنة. بالإضافة إلى ذلك يجب توفر علاجات للطوارئ مثل مضادات الهستامين والأدرنالين لاستخدامها عند الضرورة.



استخدام سريري

عدوى فيروس الكبد الوبائي "س"

حوالي ٤ مليون شخص في الولايات المتحدة (١٧٠ مليون شخص في العالم) مصابون بعدوى كبد مزمنة نتيجة الإصابة بفيروس الكبد الوبائي "س". ينتقل هذا الفيروس عن طريق الدم وسوائل الجسم. وعوامل الخطورة تكمن في تعاطي الأدوية غير السليمة عن طريق الوريد، عمليات نقل الدم قبل عام ١٩٩٢، التعرض المتكرر لمنتجات الدم والعلاقات الجنسية الشاذة. ويتطور المرض في حوالي ٨٠٪ من المصابين لالتهاب مزمن قد يؤدي إلى تليف الكبد، فشل وظائف الكبد أو سرطان الكبد.



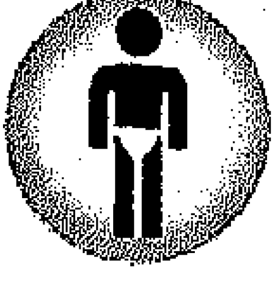
(حالة مرضية ١ , ١١)

تعاني المريضة فيرا-ن والتي تبلغ من العمر خمسين عاما (ذكرت في الفصل ٤) من مرض نقص المناعة العام المتغير.

ولديها نقص في وظائف الغدة الدرقية وإسهال مزمن والتهابات متكررة بالجيوب الأنفية والجهاز التنفسي.

ماهو العلاج المناعي المناسب لحالتها؟

هذه المريضة ربما تستفيد من إعطائها مستحضر قلوبينات مناعية لتخفيف حدة وتكرار حدوث الالتهابات. ويتم إعطاء الجرعة المناسبة حتى تتحسن حالتها السريرية. ولم يتم حتى الآن رصد أي حالة لمرض نقص المناعة المكتسبة (إيدز) نتيجة تلقي مستحضر قلوبينات مناعية. وقد تم تسجيل حالات نقل مرض الكبد الوبائي "سي" في أوروبا و أستراليا في عام ١٩٨٠م وفي الولايات المتحدة في عام ١٩٩٣م نتيجة تلقي مستحضر قلوبينات مناعية. وحاليا تجري معالجة كل مستحضرات القلوبينات المناعية للتخلص من أي فيروسات بالمستحضر.

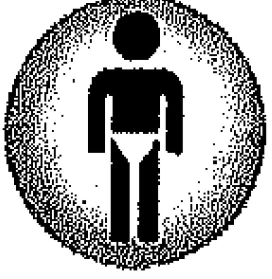


(حالة مرضية ٢ , ١١)

كريس ب. مريضة عمرها ٥٢ عاما وهي تعاني من ألم وتصلب بمفاصل اليدين والأقدام والركبتين لمدة ٦ أشهر. بالإضافة إلى ذلك فقد لاحظت المريضة نقصان ١٠ أرطال من وزنها وارتفاع خفيف في درجة الحرارة. وقد استخدمت مضادات التهابات غير محتوية على الكورتيزون لمدة ٤ أشهر دون تحسن في أعراضها.

ماهو المرض المناعي الذي تعاني منه وماهي المعلومات الإضافية التي تؤكد تشخيص المرض؟

تعاني هذه المريضة من مرض المفاصل الروماتيدي. بالإضافة إلى تاريخ المرض وفحص عام للمريضة فإن وجود تآكل في المفاصل في صور الأشعة وفحص موجب لعامل الروماتيد في المصل يؤكد التشخيص. ونسبة لعدم استجابة المريضة لمضادات الالتهابات فيمكن إعطاؤها مثبطات عامل التنخر "ألفا".



(ملاحظات جانبية ١ , ١١)

التبعات المناعية للحمل المتكرر.

تنتج النساء اللاتي يحملن عدة مرات أجساماً مضادة ج (أ.م.ج) ضد جزيئات مستضدات الخلايا البيضاء الأبوية التي تتواجد في خلايا الجنين، لماذا لا تؤدي هذه الأجسام المضادة إلى مرض تحلل دم المولود؟

في الحقيقة قد تحدث حالات فقر دم طفيف وذلك لأن المشيمة تمثل حاجزاً وحوضاً يمنع وصول هذه الأجسام المضادة للجنين. بالإضافة إلى ذلك فإن كمية جزيئات مستضدات الخلايا البيضاء المتواجدة في الجنين (كل الخلايا التي بها نواة تحمل مركب التوافق النسيجي-I }م.ت.نI {). توزع الأجسام المضادة على عدد كبير من الأنسجة (فالأجسام المضادة لا تتحد مع أي خلية بكميات كافية لإحداث ضرر). أما مستضدات الكريات الحمراء فتوزيعها محدود. بالإضافة للأجسام

المضادة للعامل الريصي، تنتج الأم أيضا أجساماً مضادة ضد مستضدات فصائل الدم "ألف" و "باء" المتواجدة من نوعية "م" (أ.م.م) وتدخل دم الجنين مبدئيا عند الوضوع. حالات فقر الدم الناتجة عن الأجسام المضادة الموجهة ضد مستضدات كريات الدم الحمراء "ألف" و "باء" طفيفة جدا ولا تحتاج لعلاج.



(حالة مرضية ٣,١١)

تشكو مارلين.م والتي تبلغ من العمر ٤٥ عاماً من ضيق متزايد في التنفس عند صعودها الدرج وأيضا تشعر بفتور ونوبات متقطعة من ضيق التنفس في الليل. أوضح الكشف السريري اضطراب في ضربات القلب وتورم بالأقدام.

ماهي الأسباب المناعية التي قد تسبب هذه الحالة؟

تدل أعراض هذه المريضة على ضيق في الصمام المترالي، وهذا يعني ضيقاً في فتحة الصمام. السبب وراء هذه العلة هو مرض القلب الروماتيدي. هؤلاء المرضى يكون لهم تاريخ إصابة بالحمى الروماتيزمية والتي قد تؤدي إلى مرض القلب الروماتيدي. ويسبب هذا المرض التهابات بالقلب تؤدي إلى تلف الصمام المترالي وضيق فتحته. والسبب المشتبه فيه هو تشابه بعض جزيئات ميكروب المكورات العقدية وأنسجة القلب.

تشخيص مرض الصمام المترالي يشمل أخذ تاريخ المرض والكشف السريري واستخدام الأشعة فوق الصوتية وتأكيد التشخيص بقسطرة القلب. ويحتاج المرضى الذين لديهم أعراض متوسطة أو شديدة من ضيق الصمام لتدخل جراحي.

ملخص

• المواد المحفزة المستخرجة من الميكروبات يمكن استخدامها لتقوية استجابة مناعية ضعيفة وذلك عن طريق أثرها المنشط لظهور جزيئات التحفيز على الخلايا المقدمة للمستضدات. ومثال لهذه المحفزات هو "البي سي جي" (عصيات كالمتى وقورين) الليفاميزول ومستحث الخلايا "١٢" (م.خ١٢).

• مستحثات الخلايا هي جزيئات ذائبة تنتجها عدة أنواع من الخلايا وتؤثر على الوظائف المناعية. ومثال لبعض المستحثات التي استخدمت كعلاجات مناعية هو النوع الأول من الإنترفيرون (انترفيرون ألفا وبيتا) والنوع الثاني (إنترفيرون قاما).

• يمكن علاج الأشخاص الذين يعانون من نقص في وجود الأجسام المضادة، مثل نقص القلوبينات المناعية أو انعدامها، بنجاح تام وذلك بإعطائهم قلوبين مناعي (إنساني المصدر) والذين يتكون أساساً من القلوبين المناعي "ج" (ق.م.ج).

• تستخدم العلاجات المضادة للالتهابات مثل الكورتيزون ومضادات الالتهابات غير المحتوية على الكورتيزون للتحكم في الالتهابات. ويستخدم الكورتيزون حاليا لعلاج عدة أمراض تشمل أمراض المناعة الذاتية، أمراض الحساسية والربو الشعبي ولمنع رفض الأعضاء المغروسة.

• التهاب المفاصل الروماتيدي من أمراض المناعة الذاتية الالتهابية المتواسطة بالمناعة الخلوية والمناعة الخلطية. ويشمل العلاج استخدام مضادات الالتهابات غير المحتوية على الكورتيزون والمضادات الروماتيدية ومركبات الكورتيزون ومواد بيولوجية مثل مثبطات عامل التنخر "ألفا" ومستحث الخلايا ١ (م.خ١).

• الربو الشعبي مرض التهابي مزمن بالجهاز التنفسي. وتشمل علاجات الربو مستقبلات الأدرينالين "بيتا٢" والكورتيزون الثيوفيلين والكرومولين والنيدوكروميل ومضادات الليكوترين ومضادات الكولين.

• تشمل المعالجات المختلفة للتقليل من الاستجابات المناعية ضد مستضدات الأنسجة المغروسة: تثبيط الجهاز المناعي التام، تثبيط انتقائي لبعض الخلايا البيضاء،

أو تثبيط انتقائي للخلايا المتفاعلة ضد الأنسجة المغروسة. والاتجاه العام هو استخدام عقاقير مثبطة للجهاز المناعي مثل الكورتيزون أو تعريض الجسم للأشعة. وهنالك مسار آخر يستخدم أجسام مضادة موجهة لجزيئات على سطح الخلايا الليمفاوية والخلايا التي تقدم المستضدات. وأيضا يتم استخدام عقاقير أكثر انتقائية من أثرها على الجهاز المناعي مثل السايكلوسبورين والثاكروليمس والرابامايسين.

• مثال لإيقاف الاستجابة المناعية قبل حدوثها هو إعطاء مستحضر القلوبين المناعي ضد العامل الريصي لمنع حدوث مرض تحلل الدم لدى المولود. عدم التوافق في العامل الريصي بين أم سالبة وجنين موجب يؤدي لحدوث فقر دم تحللي يؤثر على الجنين أو المولود. ويمكن منع حدوث هذا المرض بإعطاء جرعات عالية من مستحضر الأجسام المضادة.

• استخدمت مستحثات الخلايا سريريا لتغيير مسار عدة أمراض. ومثال لذلك الإستخدام الناجح لمركب الإنترفيرون "ألفا" لعلاج سرطان الصبغي (ميلانوما) واستخدام العامل المنشط للخلايا المحببة والخلايا وحيدة النواة لإطالة حياة المرضى المصابين بسرطان الصبغي.

• يمكن استخدام لقاح مستضدات الحساسية لعلاج حساسية الأنف أو الربو. ويكمن الهدف الأساسي في العلاج إلى توجيه الجهاز المناعي لإنتاج قلوبينات مناعية ج (ق.م.ج) بدلا عن القلوبينات المناعية الأرجية (ق.م.ي).

مراجع مقترحة

Alexandre J, Barbuto M ,Akporiaye ET ,etal .Immunopharmacology, In Katzung BG ,ed. Basic & Clinical Pharmacology,7th ed. New York : Appelton and Lange ,1998.

Ashby B.Prostaglandins and Related Autocoids .In Brody TM. Larner J. Minneman KP. eds. Human Pharmacology : ,Molecular to Clinical .3rded.St Louis: Mosby,1998.

Foegh ML. . Hecker M . Ramwell PW .The Eicosanoids ; Prostaglandins,

Thromoboxanes, Leukotriens, and Related Compounds In Katzung BG.ed. Basic & Clinical Pharmacology,7th ed. New York: Appleton and Lange,1998.

Greenberger PA. Asthma. In Grammar LC . Greenberger PA .eds. Pattersons Allergic Diseases. 6th .ed .Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins,2002.

National Institute of Health National Heart , Lung ,and Blood Institute. : Expert Panel Report; Guidelines for the Diagnosis and management of Asthma. Bethesda,MD: U.S. Department of Health and Human Services.,2002. NIH publication no. 01-5074.

Nimmagadda SR .Corticosteroids. In GrammarLC,Greenberger PA ,eds. Pattersons Allergic Diseases. 6th .ed Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins,2002.

أسئلة مراجعة

١- أي من هذه المواد يمكن استخدامه كمحفز في العلاج باللقاحات؟

أ) إنترفيرون – ألفا.

ب) إنترفيرون – قاما.

ج) مستحث الخلايا "٢" (م.خ٢).

د) مستحث الخلايا "١٢" (م.خ١٢)

هـ) مستحث الخلايا "١٥" (م.خ١٥)

٢- أي من هذه العلاجات يمكن استخدامه كمحفز في علاج سرطان المثانة؟

أ) بي.سي.جي.

ب) إنترفيرون – قاما.

ج) العامل الروماتيدي.

د) ق.ك ٥٠٦.

هـ) مضادات الالتهابات غير المحتوية على الكورتيزون.

٣- القلوبين المناعي الذي يستخدم كعلاج لتعويض نقص القلوبينات المناعية هو:

أ) ق.م.م.

ب) ق.م.د.

ج) ق.م.ج.

د) ق.م.أ.

هـ) ق.م.ي.

٤- يعاني طفل عمره ١٤ عاما لعدة أسابيع من نوبات سعال متكررة وضيق في التنفس، وتزداد حالته أثناء الليل. استشاري الأطفال يشتبه وجود ربو شعبي بالإضافة إلى علاج البيترول (مستقبل أدرينالين بيتا ٢) في شكل بخاخ، أي من هذه العلاجات يعطي المريض تحكماً أفضل في الأعراض لفترة طويلة:

أ) مضادات حيوية.

ب) مضادات التهابات.

ج) بخاخ كورتيزون.

د) قلوبين مناعي أرجي وحيد النسيلة.

هـ) لا يحتاج لعلاج إضافي.

٥- تعاني امرأه تبلغ من العمر ٥٥ عاما من مرض المفاصل الروماتيدي لمدة عام. وقد أعطيت مضادات الالتهابات غير المحتوية على الكورتيزون وعلاج الميزوتريكسيت لعدة أشهر دون حدوث تحسن في أعراضها.

أي من هذه العلاجات يمكن أن يفيدها:

أ) علاج بملح الذهب.

ب) مضاد – الملاريا.

ج) مستحث الخلايا "أ" (م.خ١).

د) ثيوفيللين.

هـ) مثبط عامل التنخر – ألفا.

٦- رجل عمره ٦٠ عاما أحضر لقسم الطوارئ وهو يعاني من ألم متكرر بالصدر. لديه ارتفاع في ضغط الدم ومرض السكري ويدخن. أوضح تخطيط القلب قصور في سريان الدم بعضلات القلب. بالإضافة إلى الأوكسجين. أي من هذه العلاجات يحتاج المريض مباشرة:

أ) كورتيزون.

ب) أسبيرين.

ج) مضادات التهابات غير محتوية على الكورتيزون.

هـ) سايكلوسبورين.

الملحق أ

طرق قياس الوظائف المناعية

المقدمة • الانتشار المناعي الأحادي (القطري) •الانتشار المناعي المزدوج •الانتشار المناعي الكهربائي •القياس المناعي المشع • القياس المناعي الإنزيمي •الاختبار المناعي المتألق •قياس الخلايا الانسيابي • قياس الجزيئات ووظائفها خارج الجسم • قياس الوظائف الخلوية خارج الجسم• قياس الوظائف المناعية داخل الجسم

المقـدمة

تستخدم المختبرات الاكلينيكية الأجسام المضادة في عدة اختبارات ، كأدوات قياسية للكشف عن المستضدات الذائبة ، المستضدات غير الذائبة (الجزيئات) أو الجزيئات المرتبطة بالخلايا. في الاختبارات الروتينية (مثل اختبار فصائل الدم)، فالأجسام المضادة تحدث تلازناً (تلتصق مع بعضها) للجزيئات مثل كريات الدم الحمراء في اختبارات أخرى (مثل الانتشار المناعي الأحادي أو الانتشار المناعي الكهربائي)

فارتباط الاجسام المضادة الذائبة مع المستضدات الذائبة يؤدي لترسيب معاقد مناعية (التفاعل الترسيبي الشكل رقم٤ , ٥) والتي تكون مرئية .

الأجسام المضادة التي تم ربطها بجزيئات مشعة أو إنزيمات تستخدم في قياسات (مثل القياس المناعي المشع أو القياس المناعي الإنزيمي) هذه الاختبارت تعتبر من أدق الاختبارت البيولوجية في دقة قياسها ، فالاختبار المناعي الإنزيمي أو الإشعاعي يستخدم أجساماً مضادة لقياس كميات تقاس بالبيكوجرام ($١٠^{-٩}$جم) للمستضد. يمكن أيضاً ربط الأجسام المضادة بجزيئات متألقة لقياس مستضدات على خلايا منفردة باستخدام المجهر المتالق أو جهاز قياس الخلايا الانسيابي .

يمكن أيضاً قياس وظائف الجهاز المناعي في المختبرات . (الاختبارت المعملية خارج الجسم) يمكن استخدامها لقياس وظائف الجزيئات الذائبة مثل بروتينات المتممة وتحديد ما إذا كان قد تم إنتاج أجسام مضادة محيدة ضد بكتيريا ، فيروسات أو سموم . وظائف الخلايا البيضاء يمكن قياسها بإمكانية هذه الخلايا في الاستجابة لمحفزات (مواد تدفع الخلايا للتكاثر) أو لمستضدات محددة. تستخدم جاذبات الخلايا كمنبهات لتحديد إمكانية الخلايا من الهجرة في اختبارات تحديد هجرة الخلايا البيضاء .

وظائف خلايا "ت" المسممة للخلايا والخلايا الطبيعية القائمة يمكن رصدها باختبارات التسمم الخلوي .

نشاط الخلايا البيضاء في البلعمة يمكن أيضاً قياسه .

قياس فرط التحسس في الإنسان يمكن الكشف عنه باختبارات للحساسية أو فرط التحسس المتأخر أو اختبار التلامسي .

الأجسام المضادة كوسائل لرصد جزيئات المستضدات

الجزيئات التي يتعرف عليها الجهاز المناعي تسمى مستضدات .

بعض هذه المستضدات بسيط وبعضها معقد في تركيبه.

الأجسام المضادة ، كمركبات تتعرف على المستضدات ، ترى جزءاً بسيطاً من

المستضد . وأصغر جزء من المستضد يتعرف عليه الجهاز المناعي يسمى جزئ المستضد أو محدد المستضد وعادة ما يتكون من حوالي ٦ –١٠ أحماض أمينية في المستضدات البروتينية . والاختبارات التي تعتمد على الأجسام المضادة تستخدم للتعرف على المستضدات .

هناك عدة أنواع من الاختبارات التشخيصية تعتمد على تفاعل الترسيب الكمي (شكل ٤–٥) . هذه الاختبارت يمكن تقسيمها اعتماداً على ما إذا كانت الأجسام المضادة ترتبط بمستضدات جزيئية فتحدث تلازناً أو تفاعلاً مع مستضدات ذائبة فتحدث ترسيباً (انتشار مناعي أحادي ، انتشار مناعي مزدوج أو انتشار مناعي كهربائي) أو ترتبط بأجسام مضادة معلمة (اختبار مناعي مشع او اختبار مناعي إنزيمي) .

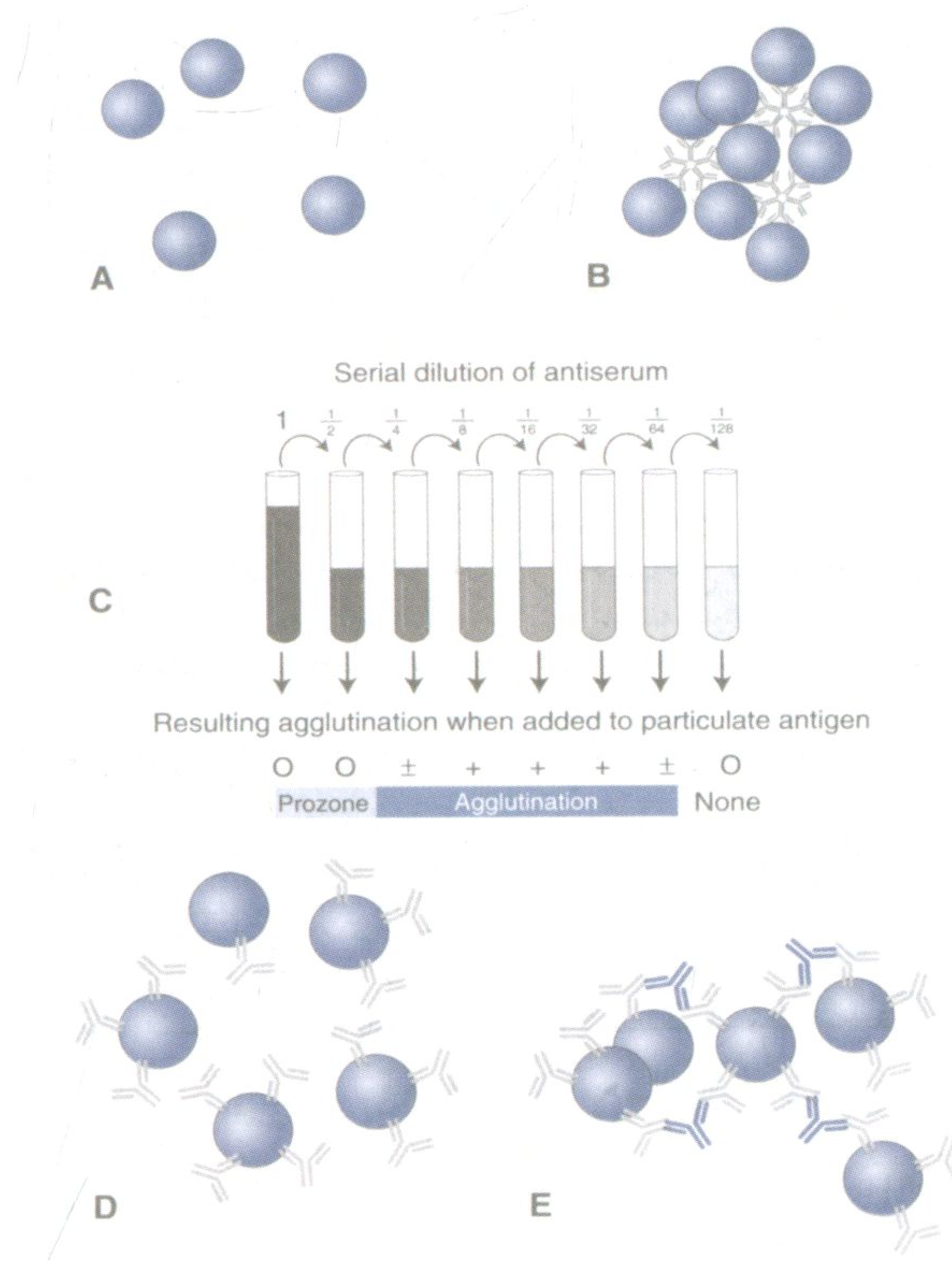
الكشف عن المستضدات الجزيئية

ليست كل المستضدات ذائبة .فتفاعل التلازن مقياس للتفاعل بين الأجسام المضادة وجزيئات المستضد على سطح المستضدات الجزيئية ، فارتباط جزيئات المستضد بواسطة الأجسام المضادة يؤدي إلى التلازن وعندما تستخدم كريات الدم الحمراء يسمى اختبار التلازن الدموي (الشكل رقم أ١ ,أ) . يستخدم اختبار التلازن الدموي غالبا لتحديد فصائل الدم . القلوبينات المناعية " م" جزيئات كبيرة تحتوي على ١٠ مواقع للارتباط بالمستضد على مسافات متباعدة وتربط جزيئات المستضد بكفاءة فبذلك فهي فعالة في اختبارات التلازن المباشر (الشكل رقم أ , ١ب) . الأنواع الأخرى من القلوبينات المناعية حجمها أصغر وتحتوي على عدد أقل من مواقع الارتباط بالمستضد ولذلك فهي أقل كفاءة من اختبار التلازن المباشر .

نفس القوانين التي تحكم اختبار الترسيب الكمي (الشكل رقم ٤ , ٥) تنطبق على اختبار التلازن . إضافة أجسام مضادة كثيرة تثبط تفاعل التلازن وهي تشابه الحيز الذي يحتوي على أجسام مضادة كثيرة ، حيث تؤدي الأجسام المضادة لتثبيط الترسب. الشكل رقم أ, ١ج) . منع حدوث التلازن نتيجة وجود أعداد كبيرة من الأجسام المضادة يسمى ظاهرة مابعد الحيز (Prozone) . لتجنب منع حدوث التلازن نتيجة لظاهرة ما بعد

الحيز تضاف أجسام مضادة مخففة لعينات ثابتة من جزيئات المستضد. يتم عادة تخفيف الأجسام المضادة بطريقة متدرجة فيكون كل تخفيف أكثر بنصف من التخفيف الذي قبله . وأقل تخفيف يحدث تفاعل تلازن يسمى"تايتر" (Titre). يعكس "التايتر" قياساً نسبيًا لنشاط الأجسام المضادة ويعبر عنه بدرجة التخفيف على النحو التالي :

١ : ١٦، ١ : ٣٢، ١ : ٤٦ إلخ .



الشكل رقم(١ ,أ). التلازن (أ) المستضدات الذرية مثل كريات الدم الحمراء أو البكتريا أو ذرات اللاتكس تكون عادة منتشرة في الوسط بصورة متوازنة. (ب) ارتباط هذه الذرات بالقلوبين المناعـي «م» يؤدي لتجمعها وتكوين ما يعرف بالتلازن (ج) تفاعلات التلازن تخضع لنفس قوانين الترسيب حيث يمنع تركيز الأجسام المضادة العالي حدوث تلازن. فلذلك لابد من تخفيف الأجسام المضادة للتركيز المناسب.

يكون تركيز القلوبين المناعي "م" في بعض الأحيان قليلاً فلا يؤدي لحدوث تلازن مباشر . أيضاً ربما توجد أجسام مضادة من نوعية القلوبينات المناعية الأخرى ولكنها لا تؤدي لحدوث تلازن مباشر. ويمكن زيادة حساسية اختبار التلازن باستخدام أجسام مضادة للقلوبينات المناعية ويعرف ذلك باختبار التلازن غير المباشر، فعند احتضان كمية قليلة من المصل تحتوي في معظمها على القلوبين المناعي "ج" مع جزيئات تحمل مستضد ربما لا يحدث تلازن (الشكل رقم أ , ١د) . وعند إضافة أجسام مضادة للقلوبين المناعي "ج" مستحضرة من الأرانب ، يحدث تلازن (الشكل رقم أ , ١هـ). استخدام الأجسام المضادة للقلوبينات المناعية يسمى بعض الأحيان " جسماً مضاداً الخطوة الثانية " ويستفاد منه عملياً في عدة اختبارات تشخيصية .

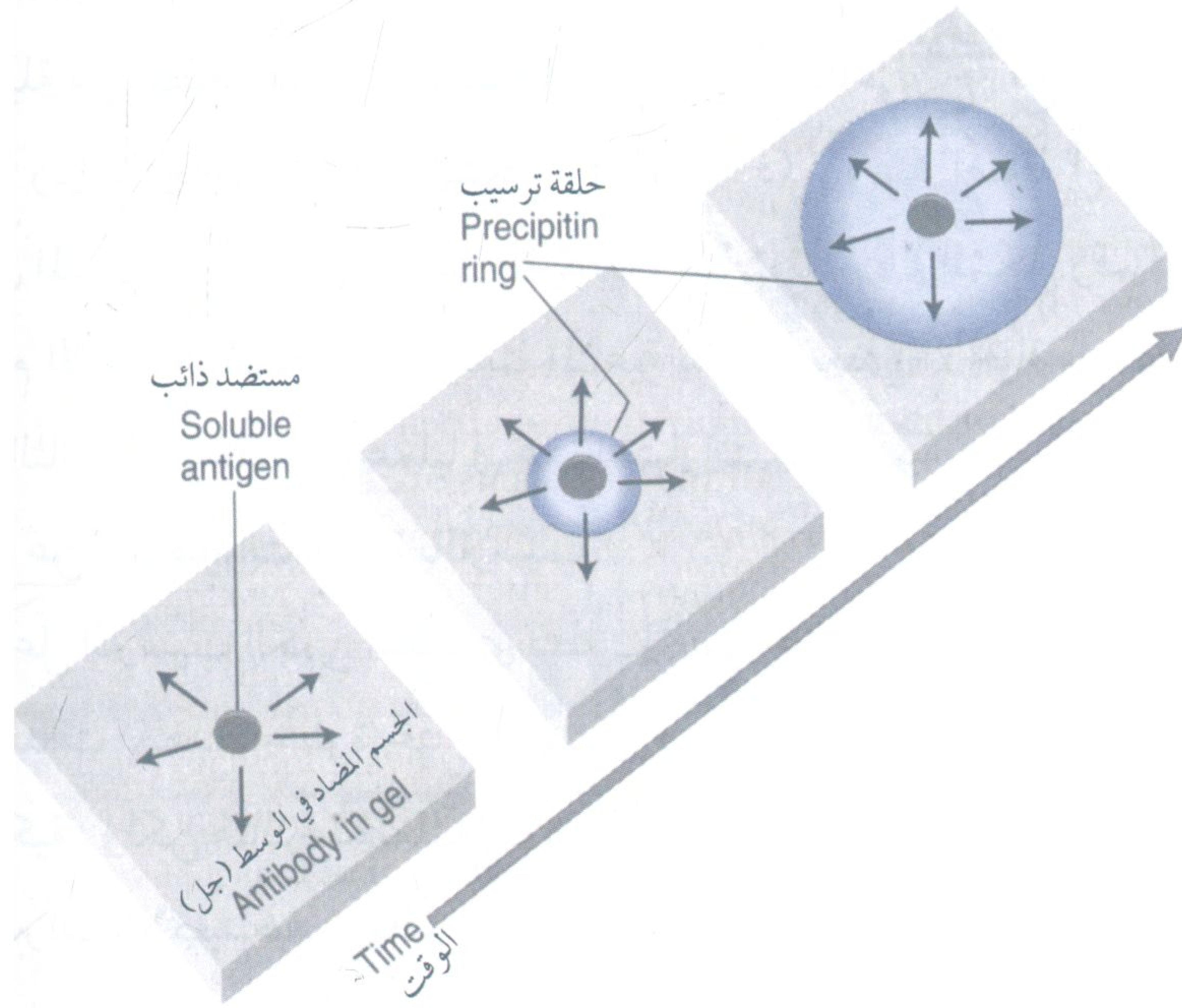
الكشف عن المستضدات الذائبة بالترسيب

تفاعل الترسيب الكمي التقليدي يتطلب تحضير عدة عينات من الأجسام المضادة والمستضدات . هذه الخطوة تحتاج لجهد ووقت ولذلك لا تستخدم في المختبرات الإكلينيكية . ولكن هناك عدة تعديلات في اختبار الترسيب الكمي سمحت باستخدامه في المختبرات الإكلينيكية. معظم هذه التفاعلات تعتمد على الكشف عن ترسبات مناعية على وسائط شبه صلبه مثل الآقار .

الانتشار المناعي القطري (الأحادي) :

الانتشار المناعي المنفرد أو القطري يسمى في الأصل "طريقة مانسيني" ويعتمد على انتشار المستضد الذائب عبر وسـط إقار يحتوي على تركيز متساوٍ من الأجسام المضادة، فتضاف الأجسام المضادة للإقار ، قبل أن يتجمد ، ومن ثم تصب على شريحة أو صحن بلاستيكي وتترك لتبرد وتتجمد . بعد ذلك تقطع ثقوب دائرية صغيرة على الإقار ويوضع المستضد الذائب بداخلها (الشكل رقم ٢ , أ) . عندما يبدأ المستضد في الانتشار بشكل دائري عبر الإقار المحتوي على الأجسام المضادة ، تتكون حلقات ترسيب حول الثقوب وتتحرك للخارج إلى أن تستقر في النقطة التي تتساوى فيها

جزيئات المستضد والجسم المضاد (نقطة التساوي) . يساوي طول قطر دائرة الترسيب ما يوازي تركيز المستضد الذي وضع في الثقب . وبمقارنة طول قطر عينة غير معروفة التركيز مع رسم بيانى لعينات معروفة التركيز يمكن معرفة تركيز المستضد في العينة .



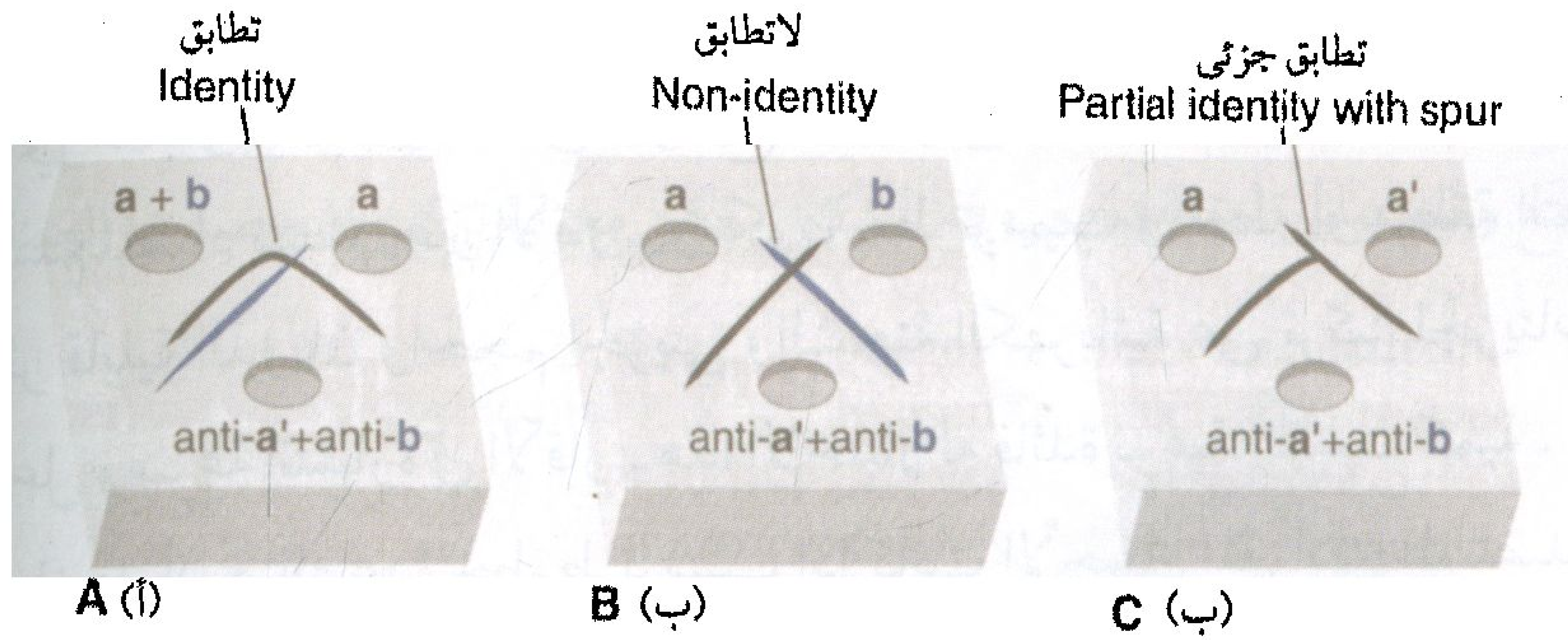
الشكل رقم(٢ ,أ). الانتشار المناعي. يمكن قياس كمية المستضد في سائل باستخدام تقنية الانتشار المناعي. تضاف كمية قليلة من الأجسام المضادة إلى آجار ذائب ثم تصب في صحن بلاستيكي. عندما يتجمد الآجار تقطع ثقوب على سطحه ويوضع المستضد في هذه الثقوب. ينتشر المستضد في الوسط الآجاري حوله ويكون معاقد مناعية تترسب في منطقة التوازن. بعد ٢٤ ساعة يقاس قطر حلقة الترسيب وهو يوازي تركيز المستضد. يمكن تركيز مستضدات غير معروفة التركيز بإضافة مستضدات معروفة التركيز ثم مقارنة قطر حلقات الترسيب من رسم بياني.

الانتشار المناعي المزدوج :

في اختبار الانتشار المناعي المزدوج أو طريقة " اوكترلوني " كلٌّ من المستضد والجسم المضاد ينتشر عبر الآقار . ويتكون خط ترسيب في نقطة أو منطقة التساوي، وتؤثر قابلية الذوبان والحجم الجزيئي والشحنة الكهربائية على تركيز الجزيئات لكل متفاعل وسرعة انتشاره في الآقار . هذا الاختبار له فائدة نوعية وليست كمية .

فنجد أن هناك عدة خطوط ترسيب إذا كانت الأجسام المضادة والمستضد تحتوي على عدة أنواع جزيئية. تتكون عدة خطوط ترسيب اعتماداً على الحجم الجزيئي للأجسام المضادة (القلوبين المناعي " م " ينتشر بسرعة أقل من القلوبين المناعي "ج ") وأيضاً إذا ارتبطت الأجسام المضادة بمستضدات ذات أحجام جزيئية مختلفة . يمتاز هذا الاختبار باعطاء الفرصة لمقارنة عدة مستضدات وأجسام مضادة حول دائرة ثقب واحدة ويمكنه أن يميز بين التشابه والتشابه الجزيء وعدم التشابه بين المستضدات المختلطة . ولعرض قوة هذا الاختبار نعطي ثلاثة أمثلة .

في المثال الأول ، أحدثت ثلاثة ثقوب على طبقة من الآقار . وضع خليط من الإنسولين (أ) والثايروقلوبيولين (ب) في الثقب الأعلى على جهة اليسار ووضع إنسولين (أ) فقط في الثقب الأعلى على جهة اليمين (الشكل رقم ٣أ , أ) . وضع في الثقب الأسفل مصل محضر من الأرانب يحتوي على أجسام مضادة ضد البروإنسولين (أ) و الثايروقلوبيولين (ب) بعد عدة ساعات تكونت خطوط ترسيب بين محور ثقوب المستضدات والأجسام المضادة . وقد تكون خطى ترسيب (الشكل رقم ٣أ , أ) إحدى خطوط الترسيب نتج عن تفاعل الثايروقلوبيولين مع الأجسام المضادة للثايروقلوبيولين خط الترسيب الثاني نتج عن تفاعل الأجسام المضادة للبروإنسولين (أ) مع الإنسولين (أ) . وجود قوس من الترسيب (يصل بين خطي الترسيب الأول والثاني) كما في المثال الأول (الشكل رقم ٣ , أ) يعني وجود مستضدات متشابهة (في هذه الحالة الإنسولين) بالنسبة للمستضدات في الثقوب العليا .



الشكل رقم (٣ , أ). الانتشار المزدوج أو تقنية أوكزلوني. في الانتشار المزدوج كلا المستضد والجسم المضاد ينتشر من الوسط. يضاف المستضد والجسم المضاد في ثقوب على سطح الآجار. في الرسم أضيفت أجسام مضادة لمادة البروإنسولين (أ) وقلوبين الغدة الدرقية (ب). البروإنسولين يعطي مادة إنسولين (أ) و(ب)-(أ) الإنسولين (أ) والقلوبين (ب) أضيفت إلى أحد الثقوب (أ+ ب) وأضيف الإنسولين (أ) في الثقب الأعلى الآخر. تتكون خطوط ترسيب بين المستضدات والأجسام المضادة. (أ) وجود خط متواصل يعني تطابق المستضدات. (ب) تعارض خطوط الترسيب تعني عدم تطابق المستضدات (ج) وجود خط ترسيب زائد يعني التعرف على مستضدات إضافية

تم تحضير آقار آخر وقد وضع الإنسولين (أ) و الثايروقلوبيولين (ب) في الثقوب العليا على اليمين وعلى اليسار (الشكل رقم ٣ ب , أ) وقد تكونت خطوط ترسيب بين الإنسولين و الثايروقلوبيولين والأجسام المضادة لهما مع تعارضهما مما يدل على عدم التشابه .

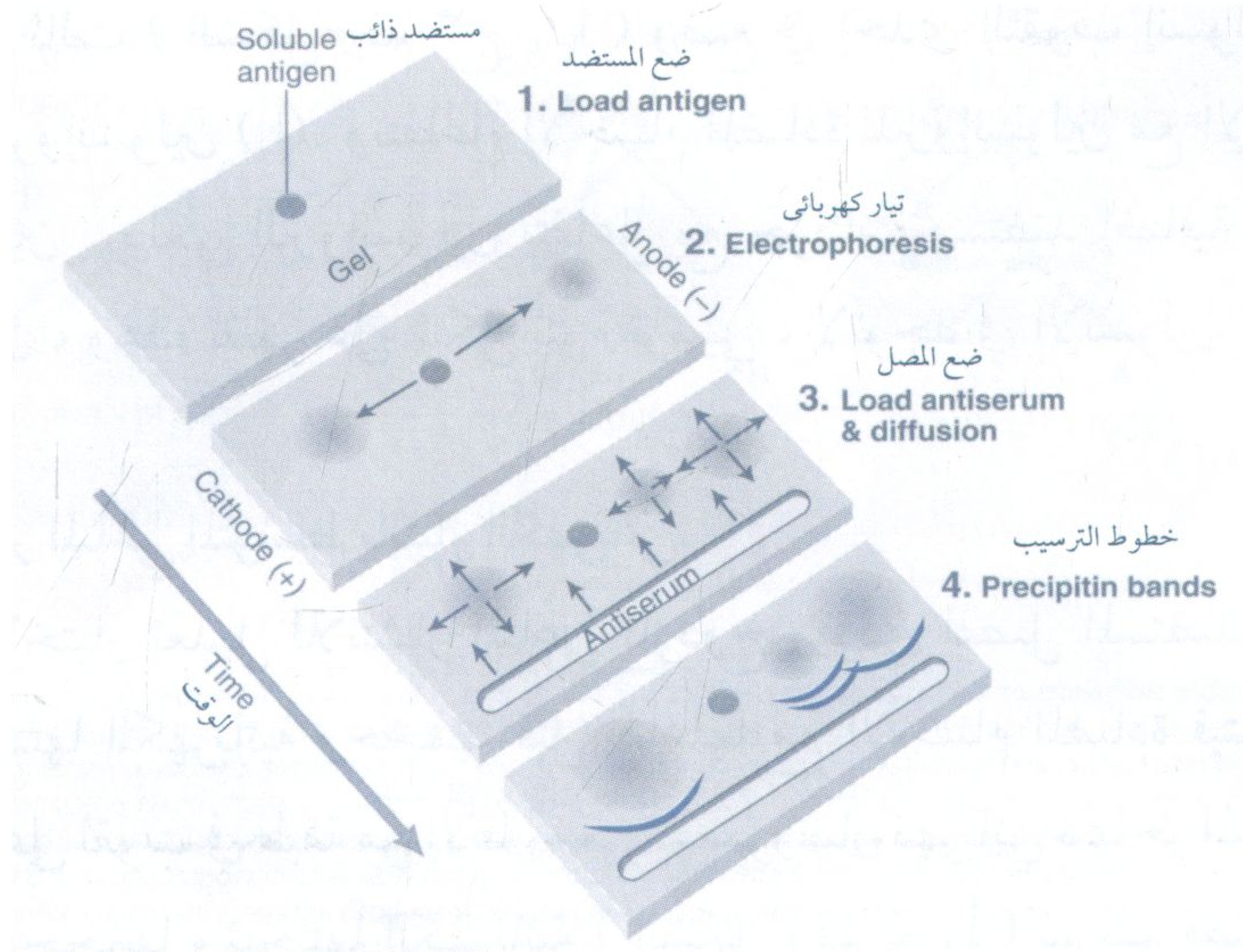
في آقار ثالث (الشكل رقم ٣ج , أ) وضع في إحدى الثقوب إنسولين (ا) وفي الآخر بروإنسولين (أ). وتتفاعل الأجسام المضادة للبروإنسولين مع الإنسولين والبروإنسولين . ولكن البروإنسولين يتفاعل مع جزيئات مستضد إضافية في مادة البروإنسولين ، وهذه تظهر على شكل نتوء ترسبي ، لاتوجد في الإنسولين مما يعني تشابهاً جزئيًّا .

الاختبار المناعي المتواسط بالتيار الكهربائي:

هذا الاختبار تعديل للانتشار المناعي المزدوج ويؤدي لفصل المستضدات على حسب شحنتها الكهربائية وحجمها قبل تفاعلها مع الأجسام المضادة فيتم وضع المستضات على ثقوب في طبقة من الآقار ومن ثم يمرر تيار كهربائي فتهاجر المستضات على حسب حجمها وشحنتها الكهربائية (الشكل رقم ٤ ,أ) ثم يتم فصل التيار الكهربائي ويحفر مجرى على طبقة الآقار ويوضع فيها المصل . تنتشر جزيئات الأجسام المضادة والمستضدات وتتكون أقواس ترسيب على الآقار . يمكن التعرف على أكثر من ٨٠ جزيء مختلف من المصل بهذه الطريقة . اختبار الأجسام المضادة يحدد نوعية المستضدات التي تشكل أقواس الترسيب . خطوط الترسيب التي تتكون ربما لا تكون متماثلة لأن حركة المستضدات غير متجانسة عبر الآقار . تؤثر عدة عوامل في حركة جزيئات المصل مثل وجود أشباه إنزيمات ودرجة التفاعل معها .

الأجسام المضادة وحيدة النسيلة

استخدمت لعدة سنوات أجسام مضادة محضرة عن طريق حقن حيوانات بمستضدات متعددة في الاختبارات المعملية للكشف عن المستضدات . ونسبة لاختلاف نوعية الأجسام المضادة بين حيوان وآخر وقلة الأمصال المتحصلة من كل مجموعة فذلك يستوجب فحص نوعية الأجسام المضادة بدقة قبل استخدامها في المختبرات الإكلينيكية. تغير هذا الوضع في عام ١٩٧٥ عندما طور كوهلر وسيزرميليستاين طريقة لإنتاج أجسام مضادة من خلية واحدة تنتج مايعرف بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة.



الشكل رقم(٤ ,أ). الترحيل الكهربائي المناعي. من أنواع الانتشار المناعي يصب الآجار السائل على شريحة وبعد أن يتجمد يقطع فيه مجرى (١) يوضع المستضد على ثقب من الآجار (٢) تعرض الشريحة لتيار كهربائي فينتشر المستضد على حسب شحنته الكهربائية (٣) يوقف التيار ويصب المصل في المجرى. يحدث انتشار مزدوج بين الأجسام المضادة في المصل والمستضدات على سطح الشريحة (٤) بعد عدة خطوات تتكون خطوط ترسيب. هذا الاختبار حساس ونوعي ولكنه ليس بقياس كمي.

تبدأ طريقة تحضير الأجسام المضادة وحيدة النسيلة بحقن فأر بمستضد (الشكل رقم ٥ ,أ) ثم تأخذ خلايا "ب" من الطحال وتدمج مع خلايا "ب" متسرطنة (مايلوما Myeloma) باستخدام البولي إيثيلين قلايكول لتحضير دمج أغشية الخلايا .

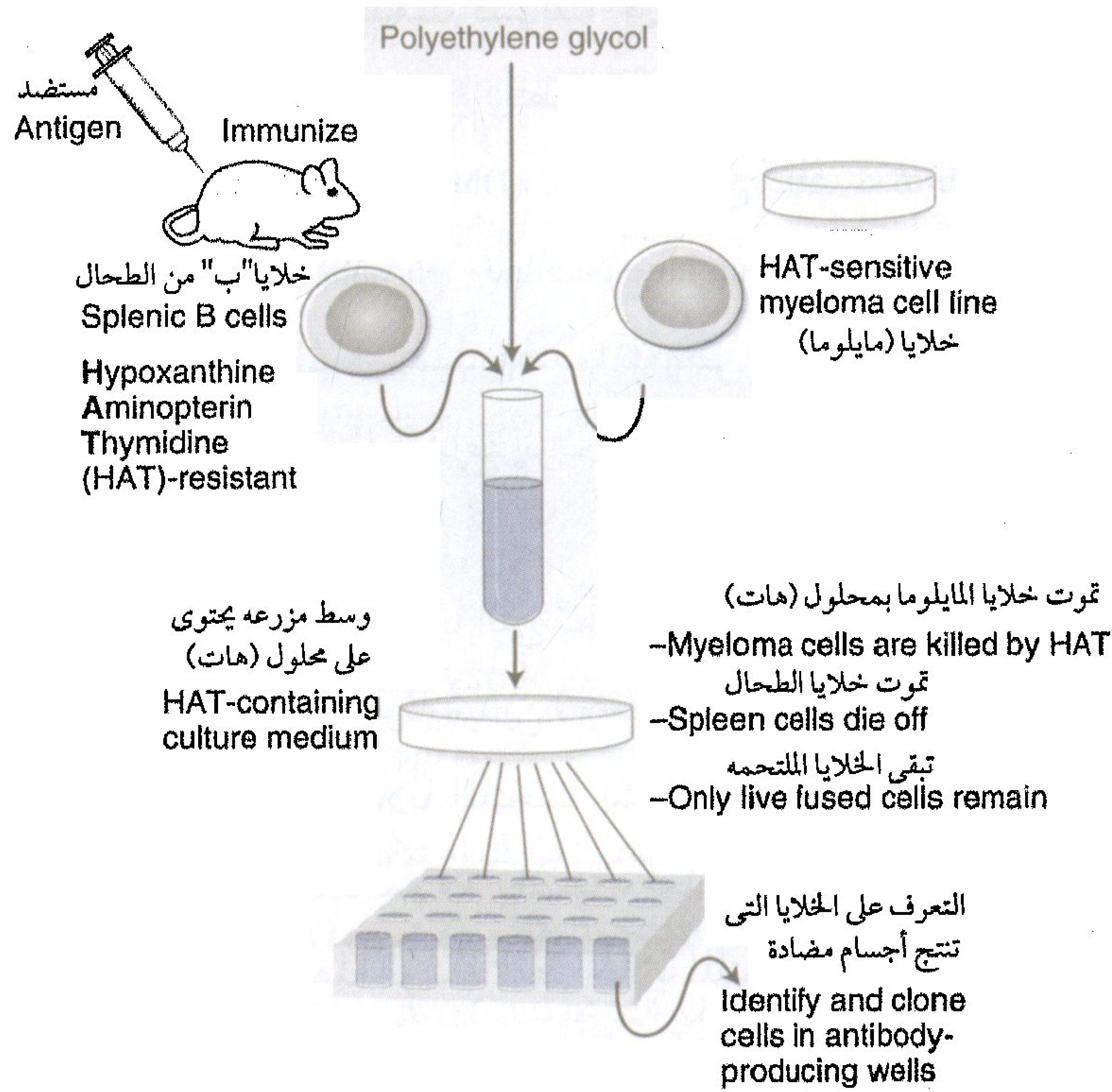
يلتحم عدد قليل من خلايا "ب" من الطحال مع خلايا المايلوما وتنتج خلايا ملتحمه.(.hybridoma) وذلك بالرغم من وجود عدة أنواع من الخلايا من هذا الخليط تشمل خلايا "ب" من الطحال ، خلايا مايلوما وخلايا متشابهة ملتحمة مع بعضها (.homokaryons).

خلايا المايلوما التي استخدمت كشريك في الالتحام تفتقر إلى إنزيم الثايميدين كاينيز (. kinase.thymidine) والذي يتطلب وجوده لإنتاج البيورينز (.purines) عن طريق مار الحمض النووي (DNA) . وبديلا عن ذلك تستخدم خلايا المايلوم إنزيم(hypoxanthine-guanine phosphoribosil transferase)لإنتاج البيورينز من الهايبوكزانشين عن طريق المسار المنقذ . عندما تتعرض خلايا المايلوما لماده أمينوبترين (.aminoptrin)وهو عقار يعطل نشاط إنزيم (.HGPT) تتعطل كل نشاطات الحمض النووي وبذلك تموت الخلية .

الخليط الذي يحتوي على الخلايا التي تم التحامها توضع في وسط انتقائي يحتوي على هايبوكزانسين، أمينوبترين وثايميدين (وسط هات HAT) . تموت من هذا الوسط خلايا "ب" من الطحال والخلايا الملتحمة المتشابهة من خلايا عدة أسابيع. خلايا المايلوما وخلايا المايلوما الملتحمه مع بعضها ، لعدم منعهم إنتاج البيورين تموت في وسط " الهات " . تعيش في هذا الوسط فقط الخلايا الملتحمة حيث إنها اكتسبت جينات (TK) من خلايا "ب" الأم وجينات من المايلوما ، لا تنتج كل الخلايا الملتحمة أجساماً مضادة .فبذلك توضع الخلايا الملتحمة في وسط لنمو أنسجة ويستخدم الاختبار المناعي الإنزيمي أو أي اختبار مناعي آخر للتعرف على الخلايا التي تنتج أجساماً مضادة. تؤخذ هذه الخلايا وتوزع كل خلية واحدة منتجة لأجسام مضادة في ثقب ، وتنتج هذه الخلايا أجساماً لا تموت بسرعة وتنتج أجساماً مضادة وحيدة النسيلة لعدة سنوات .

القياسات الكمية باستخدام الأجسام المضادة المعلمة :

يمكن تعليم المستضدات أو الأجسام المضادة بجزيئات مشعة أو أي جزيئات يمكن رصدها بسهولة مثل الإنزيمات أو المواد المتالقة أو المعادن الثقيلة . والشرح المفصل لهذه القياسات المناعية واستخداماتها خارج نطاق هذا الكتاب . وسنشرح هنا نوعين من هذه القياسات المناعية ، الاختبار المناعي المشع باستخدام مستضدات ذائبة وأجسام مضادة والاختبار المناعي الإنزيمي .



الشكل رقم(٥ ,أ). إنتاج الأجسام المضادة وحيدة النسيلة. قبل عام ١٩٧٥ كانت تحضر الأجسام المضادة من أمصال الحيوانات وينتج عن ذلك عدة أنواع. بعد تقنية التلاحم أمكن إنتاج كميات كبيرة من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة. يبدأ إنتاج هذه الأجسام بحقن فأر بمستضد وبعد عدة أيام يزال الطحال وتوضع الخلايا في أنبوب. تضاف خلايا «ب» متسرطنة (مايلوما) للأنبوب. تلتحم بعض الخلايا من الطحال مع خلايا «ب» (المايلوما). تتم زراعة هذه الخلايا في وسط انتقائي يحتوي على هايبوكسين وأمينوبترين وثايمدين (هات). يؤدي هذا المحلول لقتل خلايا المايلوما وتموت أيضاً خلايا الطحال بينما تبقى الخلايا الملتحمة. يتم زراعة هذه الخلايا في شريحة زراعة خلايا ويتم انتقاء الخلايا التي تنتج أجسام مضادة. يمكن إنتاج كمية كبيرة من هذه الأجسام المضادة وحيدة النسيلة بهذه التقنية.

الاختبار المناعي المشع :

يستخدم الاختبار المناعي المشع بصورة واسعة في المختبرات التشخيصية الإكلينيكية ويشمل عدة أنواع . بوجه عام يتم ربط مواد مشعة بالأجسام المضادة إذا ما وجدت أو ربط المستضدات بالمواد المشعة إذا ما توفرت بكميات كافية . فإذا كان جزيء المستضد موجوداً بنسبة ضئيلة فيمكن استخدام أجسام مضادة (موجهة ضد القلوبين المناعي) لزيادة فعالية التفاعل . يوضح (الشكل رقم ٦ , أ) اختبار مناعي مشع مباشر باستخدام أجسام مضادة مرتبطة بمواد مشعة واختبار مناعي مشع غير مباشر باستخدام أجسام مضادة موجهة ضد الأجسام المضادة الأولية ومرتبطة بمواد مشعة .

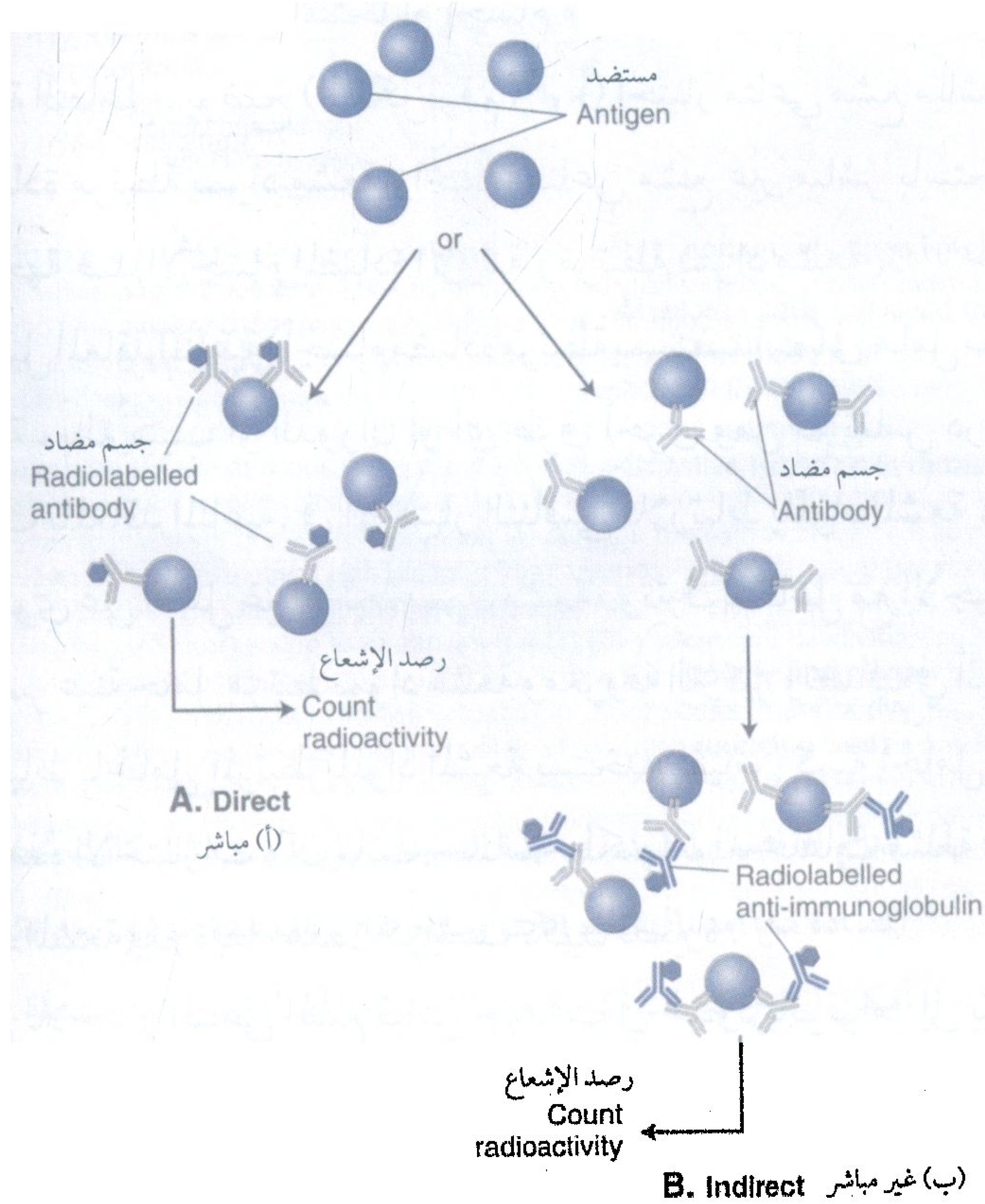
يتم فصل المعاقد المناعية (أجسام مضادة مرتبطة بمستضدات) في حامل مستقل مرتبط بمواد مشعة ، بالترسيب أو الدوران أو أي طرق أخرى ومن ثم تقاس درجة الإشعاع التي ارتبطت بالمعاقد المناعية. في الاختبار التنافسي للارتباط بالمواد المشعة ، تحضر عينة اختبار ، تحتوي على حامل غير مرتبط بمواد مشعة، وتترك لتتفاعل مع الأجسام المضادة . ومن ثم تحضر عينة حامل مرتبط بمواد مشعة ومعروفة التركيز وتضاف في أنبوبة الاختبار . منع الارتباط بالحامل المرتبط بالمواد المشعة يستخدم لقياس كمية الحامل غير المرتبطة في العينة . هذه الاختبارات وإن كانت حساسة ولكنها تولد مخلفات مشعة ونسبة لزوال فعالية المواد المشعة ففترة بقاء هذه الكواشف تكون قصيرة .

يمكن للاختبار المناعي المشع قياس جزيئات في حدود نانوقرامز إلى بيكوقرامز في المليلتر (ng – pg 1ml.)، يوجد تعديل لهذا الاختبار يعتمد على الخصائص المتألقة لنوع من المعادن النادرة مثل اليوروبيوم (europium) ويمكن لهذا الاختبار قياس تركيز مثل الأتومول attomole ($١٠^{-١٨}$ M) .

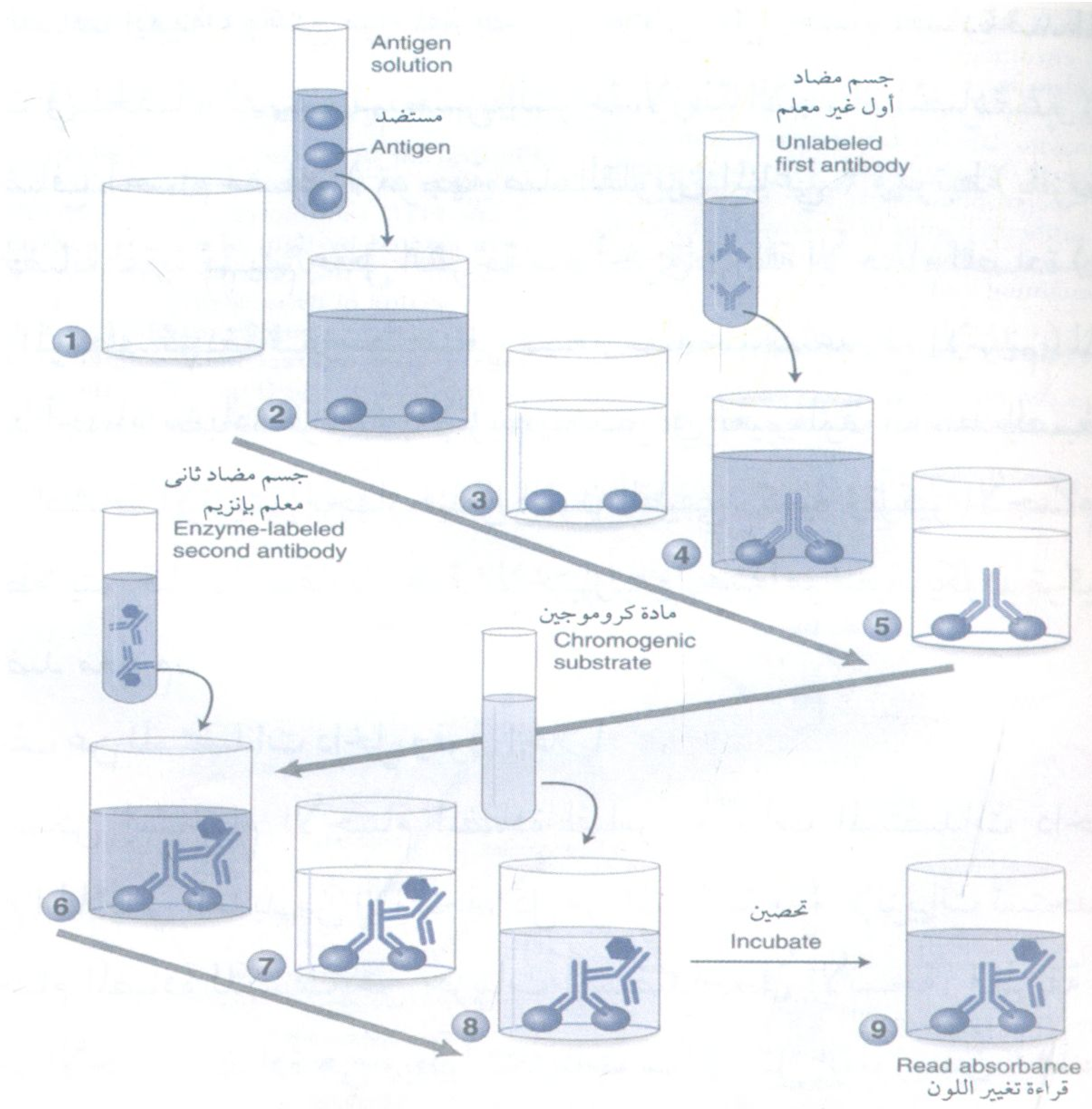
الاختبار المناعي الإنزيمي :

يستخدم الاختبار المناعي الإنزيمي بديلاً عن الاختبار المناعي المشع في عدة اختبارات . يوفر هذا الاختبار السلامة والسرعة وثبات الكواشف ويمتاز بحساسية توازي أو تزيد عن الاختبار المناعي المشع ، فتستخدم أجساماً مضادة مرتبطة بإنزيم أو مستضدات مرتبطة بإنزيم . يعتمد الاختبار على ارتباط المستضد بقاعدة صلبة مثل

البولي ستايرين في شريحة تحتوي على ٩٦ موقع (الشكل رقم ٧ , أ) بعد عدة ساعات ، يتم إزالة المستضد غير المرتبطة بالشريحة ويتم تقليل فرصة الارتباط غير المحدد بإضافة مادة مثل الزلالي والتي ترتبط بالبولي ستايرين دون التعارض مع الأجسام المضادة التي ترتبط لاحقاً في الاختبار .



الشكل رقم(٦ ,أ). الاختبار المناعي المشع. الاختبار المناعي المشع من أكثر الاختبارات حساسية في قياس المستضدات. يعتمد الاختبار على طريق مباشر أو غير مباشر. (أ) في الاختبار المباشر ترتبط الأجسام المضادة المشعة مباشرة بالمستضد. يتم قراءة الاختبار بمقياس إشعاع. (ب) في الاختبار غير المباشر. يستخدم نوعان من الأجسام المضادة نوع غير محمل بمواد مشعة يضاف للمستضد.



الشكل رقم(٧ ,أ). الاختبار المناعي الإنزيمي. يستخدم هذا الاختبار أجساماً مضادة معلمة بإنزيم لقياس المستضدات. هذا الاختبار مأمون وتكلفته أقل (١) يجري الاختبار على صحن به ٩٦ موقع (٢) يضاف محلول المستضد ويلتصق بصحن الاختبار. (٣) يزال المستضد غير الملتصق بمحلول ملح (٤) تضاف الأجسام المضادة غير المعلمة وترتبط بالمستضد. (٥) تزال الأجسام المضادة غير المرتبطة بغسل صحن الاختبار بمحلول الملح. (٦) تضاف الأجسام المضادة المعلمة بالإنزيم وتتبط بالأجسام المضادة غير المعلمة. (٧) تزال الأجسام المضادة غير المرتبطة بغسل صحن الاختبار بمحلول الملح (٨) تضاف مادة كروموجين (٩) تغيير اللون يعكس ارتباط الأجسام المضادة بالمستضدات ومن ثم يعكس وجود المستضد.

تضاف العينة ، والتي من المفترض أنها تحتوي على أجسام مضادة ضد المستضد، وتترك في الحضانة لفترة ، ثم تغسل الشريحة لإزالة الأجسام المضادة غير المرتبطة. ثم تضاف أجسام مضادة (موجهة ضد القلوبين المناعي) ومرتبطة بانزيم وتترك في الحضانة لفترة ثم يتم غسل الشريحة مرة أخرى لإزالة الأجسام المضادة (المعلمة) وغير المرتبطة. ثم يضاف وسط صبغي (يتغير لونه عند تفاعله مع الإنزيم) للاختبار. وجود أجسام مضادة مرتبطة بالإنزيم ينعكس في تغيير لون الوسط الصبغي . يتم قياس النشاط الإنزيمي بجهاز قياس اللون الطيفي. كمية وتركيز الأجسام المضادة المرتبطة يتم قياسها بمقارنة عينة الاختبار مع عينة مرجعية يكون تركيزها من المستضد معلوم.

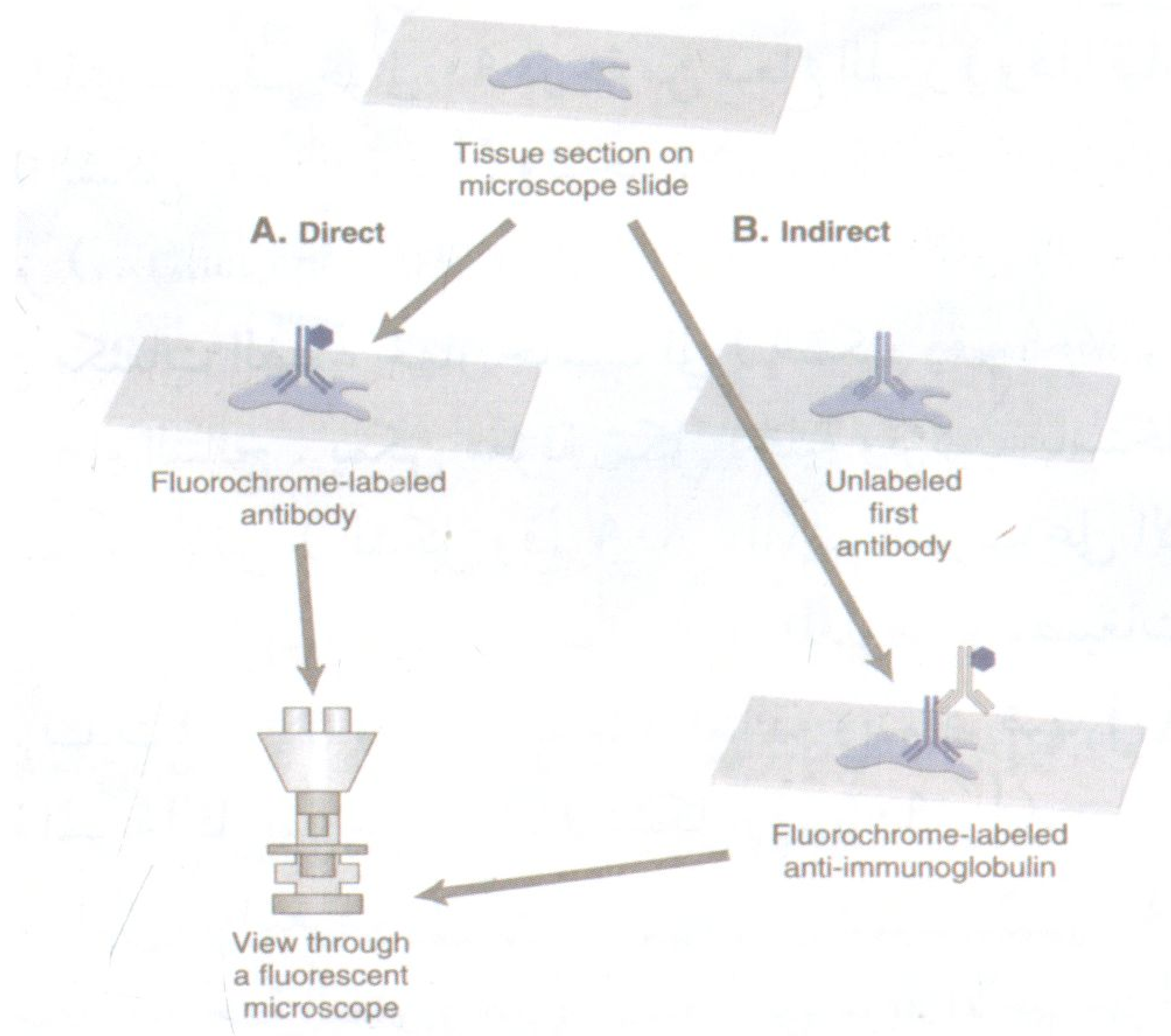
الكشف عن المستضدات داخل وفوق الخلايا

يمكن استخدام الأجسام المضادة لقياس جزيئات المستضدات داخل وعلى سطح الخلايا في العديد من الأنسجة. كلٌّ من المواد المشعة والإنزيمات تستخدم لتعليم الأجسام المضادة للكشف عن جزيئات المستضدات في الأنسجة. الطريقة الأخرى لتعليم الأجسام المضادة هي ربطها بجزيئات متألقة مثل الفلوريسين . هذه الطريقة تستخدم للكشف عن جزيئات المستضدات في الخلية الواحدة عن طريق المجهر الضوئي أو جهاز قياس الخلايا الانسيابي (Flow Cytometer) .

الاختبار المناعي المتألق:

تربط الأصباغ مثل الفلوريسين ايسوسيانيت (FITC) بالأجسام المضادة . تبعث هذه الصبغة ضوءاً أخضر (٥٣٥ ن م) عند تنشيطها بضوء ذي موجة قصيرة (٤٨٥ ن م) . في المثال (الشكل رقم ٨ , أ) جزء رقيق من الأنسجة تم تثبيته على شريحة زجاجية يمكن الكشف عن المستضدات بالاختبار المناعي المتألق المباشر أو غير المباشر. في الطريقة المباشرة(الشكل رقم ٨أ , أ)يتم إغراق الشريحة بمحلول يحتوي على أجسام مضادة معلمة بالصبغة المتألقة ، وبعد فترة حضانة يتم غسل الشريحة بمحلول ملح مخفف (١٥ , ٠م) لإزالة الأجسام المضادة المعلمة وغير المرتبطة بالمستضد ومن ثم

يتم الكشف على الأجسام المضادة المعلمة باستخدام مجهر متألق. أما في الطريقة غير المباشرة (الشكل رقم ٨ب ,أ) فيتم غمر الشريحة بمحلول يحتوي على أجسام مضادة (غير معلمة) موجهة ضد جزيئات المستضد وبعد فترة حضانة يتم غسل الشريحة لإزالة الأجسام المضادة غير المرتبطة. ثم يتم غمر الشريحة بأجسام مضادة (موجهة ضد القلوبين المناعي) ومعلمة بالصبغة المتألقة وبعد فترة حضانة يتم غسلها بمحلول ملح مخفف . بعد ذلك يكشف عن الأجسام المضادة المعلمة باستخدام المجهر المتألق . فبإعطاء الأجسام المضادة "ذيول مضيئة" يمكن الكشف عن المستضدات والخلايا التي تحملها بواسطة المجهر المتألق أو جهاز قياس الخلايا الانسيابي .



الشكل رقم(٨ ,أ). الاختبار المناعي المتألق. الجزيئات المتألقة عند ارتباطها بجزيئات الأجسام المضادة يمكن استخدامها لرصد المستضدات في الأنسجة. يتم تحفير جزء من نسيج وتثبيته عى شريحة (أ) تضاف أجسام مضادة معلمة بمادة متألقة على شريحة بها جزء نسيج مثبت. بعد فترة حضانة، تزل الأجسام المضادة غير المرتبطة. ترصد الأجسام المضادة المرتبطة بفحصه بمجهر متألق.

قياس الخلايا الانسيابي :

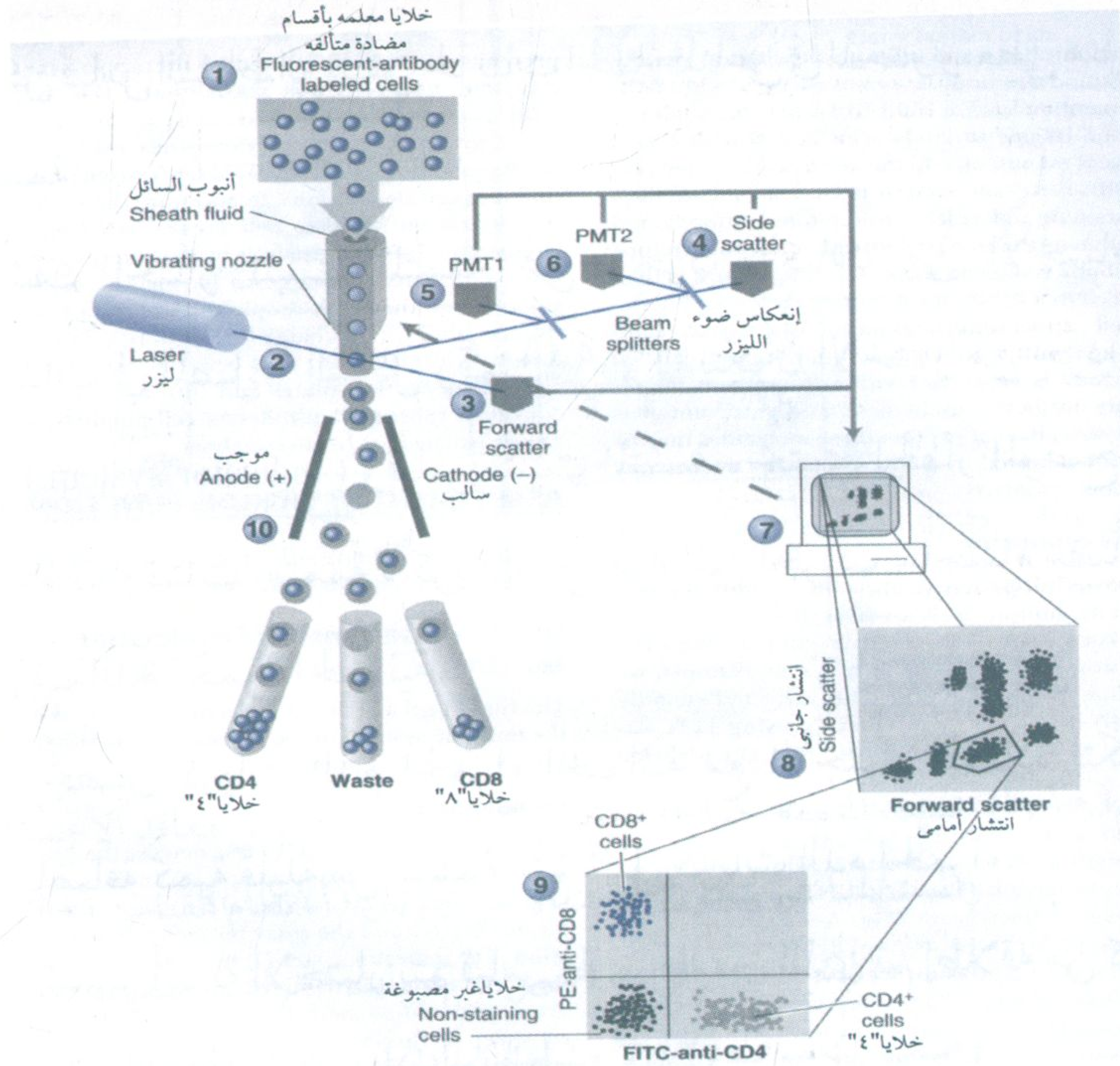
يعتبر قياس الخلايا الانسيابي تعديل قوى للاختبار المناعي المتالق . يتم صبغ الخلايا البيضاء أو أي خلايا أخرى بأجسام مضادة معلمة بمادة الفلوروكروم .

على سبيل المثال: نوضح طريقة رصد وقياس الخلايا "ت" اللمفاوية (ب.ت ٨) باستخدام أجسام مضادة لـ (ب.ق.٤) معلمة بصبغة الفلوروسين (FITC) وأجسام مضادة لـ (ب.ق٨) معلمة بصبغة فايكو إيريسرين (PE) .

يعبر محلول يحتوي على خلايا معلمة وخلايا غير معلمة – عبر غرفة مصممة لتحدث اهتزازات (خلية انسياب) وتمر خلال سائل ، يسمح بمرور خلية واحدة عبر أنبوب يخترق شعاع من الليزر (الشكل رقم ٢٠٩ , أ) . يقاس في كل خلية كمية الضوء الذي تعكسه (انتشار أمامي – وهذا قياس لحجم الخلية (الشكل رقم ٢٠٩ ,أ) وكمية الضوء الذي ينحرف حوالي ٩٠ درجة من شعاع الليزر (وهذا قياس للجينات داخل الخلية (الشكل رقم ٤٠٩ , أ) وتوجد فلاتر ومكثفات للضوء (PMT) لرصد اللون الأخضر (...FITC, 535 nm..) واللون الأحمر (PE, 570 nm..) المتألقات .تمر الإشارات من مكثفات الضوء لجهاز حاسب آلي (الشكل رقم ٧٠٩ , أ) لتحليل المعلومات وإعطاء النتائج . يمكن معرفة شكل الخلية وتركيب باستخدام الانتشار الأمامي والانتشار الجانبي (الشكل رقم ٨٠٩ ,أ)يتم التعرف على الإشارات من الخلايا اللمفاوية بطريقة إليكترونية(يتوب) وتحلل المعلومات للصبغات المستخدمة (.... ومضاد ب.ت٤ و(PE) ومضاد ب.ت٨ المتألقه ويتم عرضها في أشكال بيانية توضح النسبة المئوية لكل نوع من الخلايا (الشكل رقم ٩٠٩ , أ).

يمكن بهذا الكشف التعرف على أربعة أنواع من الخلايا . خلايا "ت٤" يتم عرضها من المربع الأسفل من جهة اليمين وخلايا " ت٨" من المربع الأعلى من اليسار . ويتم عرض خلايا " ت٤" و"ت٨" غير المكتملة النمو ، إذا ماوجدت من المربع الأعلى من اليمين وتعرض باقي الخلايا مثل خلايا "ب" والخلايا الطبيعية القاتلة من المربع الأسفل من اليسار. ويعطي تحليل الإشارات بالحاسب الآلي قياسات كمية لأنواع الخلايا المختلفة ، بالإضافة إلى ذلك فإن إهتزازات أنبوب انسياب الخلايا يدفع بالسائل في شكل قطرات وبتوصيل تيار كهربائي وتحليل بواسطة الحاسب الآلي يمكن تصنيف

الشحنات في قطرات السائل إلى موجب أو سالب أو لا يحمل شحنة كهربائية (الشكل رقم ١٠٩ ,أ) من ثم تمر القطرات عبر صفائح إليكترونية ومنها إلى أنابيب تجميع حيث يتم فصل كل نوع من الخلايا في أنبوب يخضع لتحليلات أخرى .



الشكل رقم (٩ ,أ). جهاز الانسياب الخلوي. يمكن التعرف على مجموعة من الخلايا تحمل نفس المستضد بواسطة جهاز الانسياب الخلوي. (١) يتم صبغ الخلايا البيضاء بأجسام مضادة معلمة بمادة متألقة. تمر هذه الخلايا عبر وسط سائل في أنبوب يسمح بمرور نطة واحدة من المحلول بتتابع (٢) يمر شعاع بزر عبر هذه النقطة وينعكس (٣) الضوء المنعكس من الليزر يتم قياسه وبمثل حجم الخلايا. (٤) الضوء المنعكس بزاوية قائمة يمثل الحبيبات داخل الخلايا (٥) يتم قياس التألق الأخضر (٦) والتألق الأحمر (٧) يتم عرض هذه القياسات بحاسب آلي. يوضح المربع في الرسم المرفق الخلايا الليمفاوية (٨) يمكن تحليل هذه الخلايا إلى خلايا ت»٤ » وخلايا ت»٨». يمكن للجهاز فصل كل نوع من الخلايا الليمفاوية.

قياس الوظائف المناعية

يمكن أيضاً قياس وظائف جزيئات وخلايا الجهاز المناعي .

قياس وظائف الجزيئات المناعية في المختبر

يمكن قياس النشاط الوظيفي لجزيئات الجهاز المناعي في المختبر ونعطي هنا مثالين .

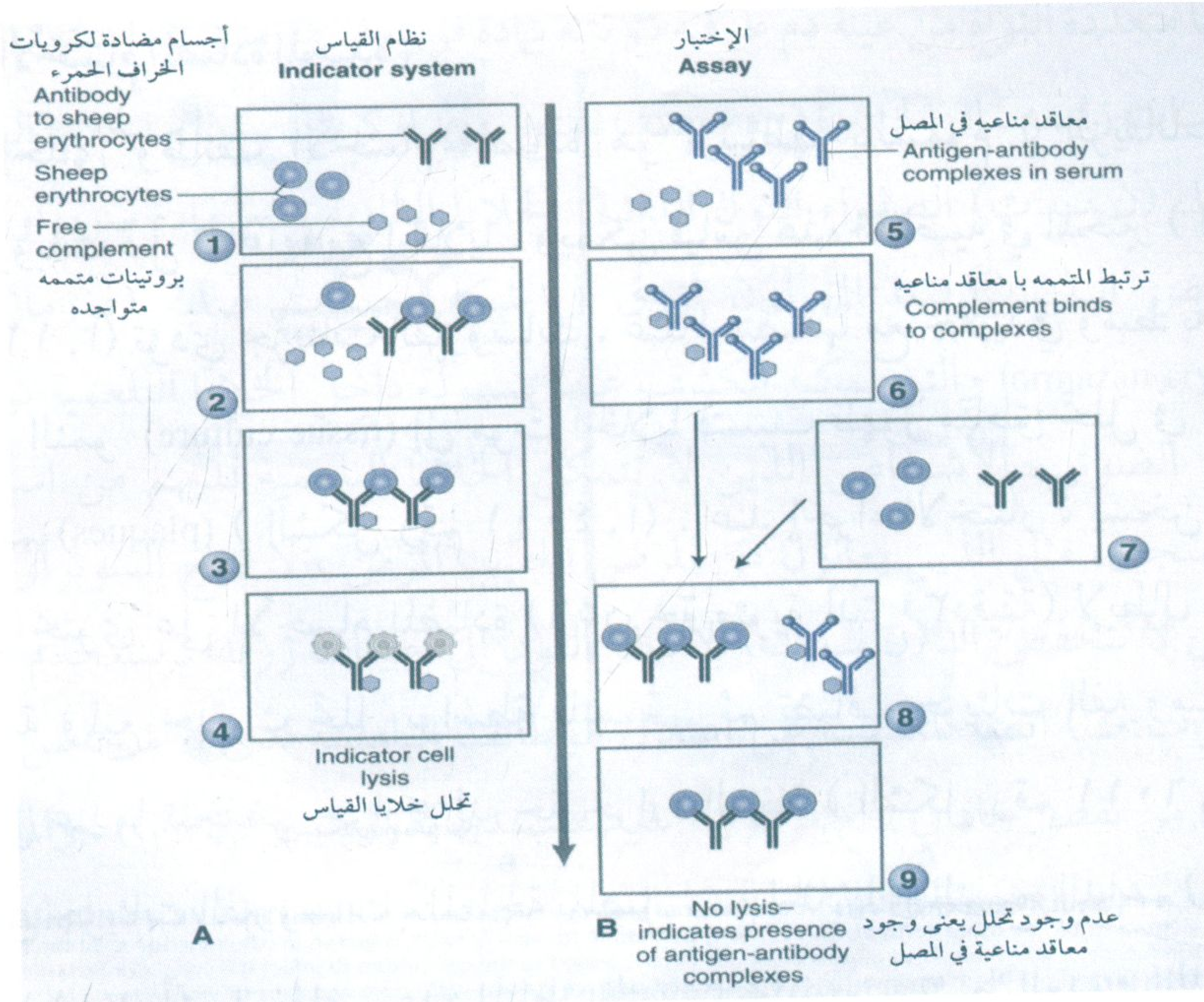
المتممة:

يكشف اختبار تثبيت المتممة عن وجود مركبات من الأجسام المضادة والمستضدات في المصل (الشكل رقم ٩١٠ , أ) يتكون الاختبار من جزئين ، الجهاز الموضح (.indicator system) وقياس تثبيت المتممة . يحتوي الجهاز الموضح على ثلاثة مكونات – بروتينات متممة ، كريات دم حمراء من الخراف ، أجسام مضادة موجهة ضد كريات الدم الحمراءالحيوانية.

يتم تحضين كريات الدم الحمراء الحيوانية مع الأجسام المضاده لتكون معاقد مناعية. بإضافة كمية قليلة من المتممة يتم تحلل كريات الدم الحمراء.

بعد تدوير أنبوبة الاختبار يتم قياس الهيموقلوبين الذي تم إطلاقه من كريات الدم الحمراء بواسطه جهاز قياس الألوان الطيفي.

ولقياس نشاط بروتينات المتممة من المصل (الشكل رقم ١٠ , أ) يتم احتضان المصل مع كمية معروفة من المستضد (أو ربما يحتوي المصل على معاقد من الأجسام المضاده والمستضدات والمتممة) وجدد مستضدات وأجسام مضادة لها خاصية تثبيت المتممة تؤ دي إلى استهلاك بروتينات المتممه فلذلك عند إضافة كريات دم حمراء مغطاة بالأجسام المضادة لا تتأثر وتحلل ولا ينطلق منها الهيموقلوبين.



الشكل رقم(١٠ ,أ). تثبيت المتممة. يستخدم اختبار تثبيت المتممة لقياس معاقد الأجسام المضادة والمستضدات. يتكون الاختبار من جزئين (أ) نظام القياس (١) الأجسام المضادة لكريات الخراف الحمراء، كريات الخراف الحمراء، والمتممة يتم وضعها في أنبوب (٢) الأجسام المضادة ضد كريات الخراف الحمراء ترتبط بكريات الخراف الحمراء (٣) المعاقد المناعية الناتجة تنشط بروتينات المتممة ويؤدي ذلك إلى تحلل كريات الخراف الحمراء (خلايا القياس) (ب) طريقة الاختبار. (٤) يتم تحضير مصل من المريض ويسخن حتى ٥٦ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة (لتبطيل أثر المتممة في المصل) ثم تضاف المتممة في أنبوب اختبار (٥) يتم تحضين المخلوط وفي حالة وجود معاقد مناعية في المصل فإن بروتينات المتممة ترتبط بها (٦) يتم إضافة كريات الخراف الحمراء والأجسام المضادة لها (٧) وفي حالة وجود معاقد مناعية في عينة المصل فيتم استهلاك المتممة وبذلك لا تتحلل كريات الخراف الحمراء. في حالة حدوث تحلل لكريات الخراف الحمراء فهذا يعني عدم وجود معاقد مناعية في عينة المصل.

الأجسام المضادة المحيدة :

إحدى وظائف الأجسام المضادة هو ارتباطها بالسموم (الزيفانات) أو الميكروبات قبل تفاعلها مع الخلايا . ويمكن قياس هذه الخاصية في المختبر (الشكل رقم ١١ ,أ) تؤدي جزيئات الفيروسات ، عند احتضانها مع خلايا في وسط به نسيج يدعم النمو (tissue culture) إلى موت الخلايا فتسبب ظهور مناطق تحلل في النسيج الداعم (plaques) (الشكل رقم ٤٠١١ ,أ) . عند إجراء الاختبار ، يسخن المصل الذي يحتوي على الأجسام المضادة (٥٦درجة مئوية لمدة ٣٠دقيقة) لإبطال مفعول المتممة ولمنع حدوث تحلل بواسطة المتممة . ثم تضاف جزيئات الفيروسات إلى المصل عندما تنخفض حرارته لدرجة حرارة الغرفة (الشكل رقم ٦٠١١ ,أ)) ثم تحضن جزيئات الفيروسات ، المعالجة بالمصل ، مع الخلايا في النسيج الداعم (الشكل رقم ٧٠١١ ,أ) . انخفاض عدد المناطق التي بها تحلل يعني تثبيط العدوى الفيروسية نتيجة لوجود أجسام مضادة محيدة في المصل (الشكل رقم ٨٠١١ ,أ) .

قياس الوظائف الخلوية في المختبر

يمكن أيضا قياس وظائف خلايا الجهاز المناعي في المختبر .

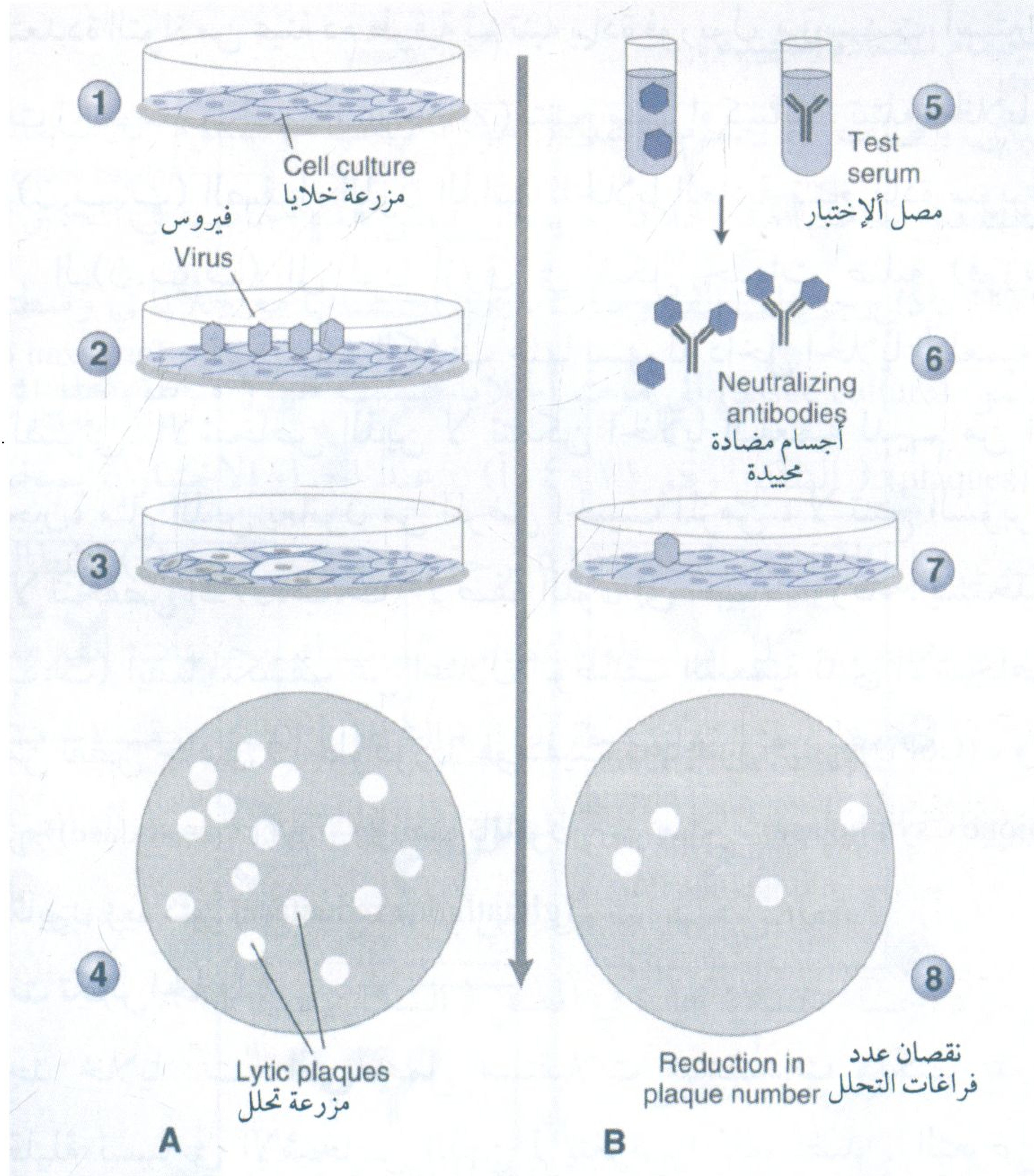
وظائف الخلايا البلعمية :

تحطم الخلايا متعددة النواة والخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا المتشجرة الميكروبات التي يتم احتواؤها بتنفس الأوكسجين وإطلاق السوبراوكسايد (superoxide) الخلايا البلعمية في الأشخاص الذي لديهم نقص أو اعتلال في إنزيم (ناد ب هـ) أوكسيديز (oxidase.) والذي يمنع إنتاج وسائط الأوكسجين المتفاعلة . يمكنها ابتلاع الميكروبات ولكنها تفشل في تحطيمها . اختبار (ن.ب.ت) NBT أو صبغة النايتروبلو تيترازويم (NBT dye) يفيد في معرفة الأشخاص الذين لديهم اعتلال في إطلاق وسائط الأوكسجين المتفاعلة مثل الذين يعانون من المرض الحبيبي المزمن (CGD) في هذا الاختبار يتم عزل

الخلايا متعددة النواة من عينة دم طرفية ثم تنبه بمادة فوربول ميريستيت أسيتين (PMA) أو حبيبات زايموسان الخميرة (.zymosan) لتنتج سوبراوكسايد . تبتلع الخلايا البلعمية مادة الـ (ن.ب.ت) الصفراء اللون الذائبة .الخلايا العادية تنتج مادة سوبرأوكسايد فتنخفض الـ(ن.ب.ت) إلى لون أزرق في شكل حبيبات صلبة (فورمازان – formazan crystals) والتي يمكن الكشف عنها بسهولة داخل الخلايا البلعمية بواسطة المجهر الضوئي. الأشخاص الذين لا تتمكن الخلايا البلعمية لديهم من استخدام الأوكسجين، مثل الذين يعانون من المرض الحبيب المزمن ، لا تنتج السوبرأوكسايد وبالتالي لا تنخفض الـ (ن.ب.ت) الأصفر اللون إلى حبيبات زرقاء . يستخدم اختبار الـ (ن.ب.ت) أيضا للكشف عن اعتلال الوظائف البلعمية لدى الأشخاص الذين يعانون من نقص حاد في (الجلوكوز ٦ فوسفيت ديهايدروجينير)(G6PD) ، والمايلوبير أوكسديز (myeloperoxidase) والقلوتاثايون سينستير (glutathione synthetase..) والقلوتاثايون ريدكتيز (glutathione reductase) .

استجابات تكاثر الخلايا :

توجد خلايا "ت" التي تحمل مستقبلات مستضدات ولكنها غير منشطة بأعداد قليلة نسبياً في الاشخاص الذين لم يتعرضوا للمستضد . التعرض المناعي للمستضد يؤدي لتكاثر خلايا "ت" المحددة للمستضد . التعرض في فترات لاحقة لنفس المستضد تعيد تنشيط وتكاثر خلايا "ت" ويستفيد المتخصصين في علم المناعة من هذه الخاصية لمعرفة ما إذا كان الشخص قد تعرض للمستضد في فترات سابقة . لقياس هذه الخلايا يتم فصل الخلايا الوحيدة النواة (الخلايا الليمفاوية والخلايا وحيدة النواة والخلايا المتشجرة) من عينة دم طرفية وتوضع في نسيج داعم مع المستضد لفترة ٤٨ الى ٧٢ ساعة. تضاف مادة مشعة مثل هـ^{٣} – ثايميدين (.H3-thymidine) في الـ ١٨ إلى ٢٤ ساعة الأخيرة . يقاس تكاثر الخلايا بارتباط المادة المشعة هـ^{٣} – ثايميدين في الحمض النووي (د.ن.أ) في داخل الخلية المنقسمة . فتكاثر خلايا "ت" المحددة للمستضد تعني أن الشخص قد تعرض للمستضد في وقت سابق .



الشكل رقم(١١ و أ). الأجسام المضادة المحيدة. يمكن للأجسام المضادة منع دخول الفيروسات والبكتريا داخل الخلايا. يمكن قياس ذلك من المختبر. (أ) الاختبار الموجب (١) يتم زراعة خلايا حتى تتكاثر وتكون طبقة على سطح الطبق (٢) يتم زراعة فيروس يهاجم الخلايا (٣) الخلايا التي بها عدوى الفيروس تتحلل بالموت المبرمج (٤) الخلايا المزروعة يتم صبغها والخلايا الميتة تظهر كفراغات. (ب) اختبار الأجسام المضادة المحييدة. (٥) يتم إضافة فيروسات في أنبوب اختبار (٦) تضاف أجسام مضادة (٧) الأجسام المضادة تمنع دخول الفيروسات في الخلايا (٨) مع وجود عدد قليل من الخلايا المصابة يقل عدد الفراغات بالمقارنة مع الاختبار الموجب وذلك يدل على وجود أجسام مضادة أدت إلى تحييد مفعول الفيروس.

يمكن أيضاً الاستفادة من تكاثر خلايا "ت" ليدل على توافق مركب التوافق النسيجي II . على سبيل المثال عند خلط خلايا "ت" من شخص من نفس الجنس (خلايا منبهة) ومعالجتها بعقار مايتومايسين س (mitomycin-c........) أو تعرضها لأشعة بحيث تفقد القدرة على الاستجابة بإنتاج الحمض النووي ، مع خلايا وحيدة النواة من شخص آخر (خلايا متفاعلة) وتترك في نسيج داعم لمدة ٣-٧ أيام ثم تضاف إليها مادة مشعة هـ[٣] - ثايميدين في الـ١٨ - ٢٤ ساعة الأخيرة ، فإن استخدام المادة المشعة وظهورها في خلايا "ت" (خلايا متفاعلة) تدل على اختلاف في مركب التوافق النسيجي II بين الشخصين .

تستخدم أيضاً منبهات التكاثر غير المحددة، المايتوجين (mitogen) لقياس قابلية خلايا"ت" على التكاثر عند تعرضها للمستضدات . مادة الفايتوهيم أقلوتنين (phytohemagglutinin-PHA) ومادة الكونقافالين (concavalin.) من نوع اللاكتين التي ترتبط مع الهايدروكاربوهيدرات على سطح خلايا"ت" وتعمل كمادة المايتوجين هذه تستخدم لمعرفة إمكانية خلايا "ت" للتكاثر عند تعرضها لمنبهات متعددة النسيلة . تعمل أيضاً بعض مكونات البكتيريا سالبة الجرام دهنيات متعددة السكريات تسمى (LPS.) مثل المايتوجين وتنبه خلايا "ب" فتتكاثر . تستخدم مادة تسمى بوكويد مايتوجين (pockweed mitogen.) لقياس إمكانية تكاثر خلايا "ت" وخلايا "ب" معاً .

هجرة الخلايا :

هجرة الخلايا استجابة لجاذبات كيميائية خطوة هامة للمناعة الطبيعية والمناعة المكتسبة . اختبارات هجرة الخلايا تستخدم للتحقق من قدرة الخلايا على الاستجابة لعدة أنواع من الجزيئات كما أنها تستخدم للتحقق من قدرة الجزيئات على جذب الخلايا، يتكون جهاز القياس من حوضين يفصل بينهما غشاء شبه نفاذ . توضع الخلايا في الحوض الأعلى ويوضع جاذب كيميائي للخلايا في الحوض الأسفل. يحتوي الغشاء شبه النفاذ على فتحات ميكروسكوبية أقل بقليل من قطر الخلية . عندما تهاجر الخلايا استجابة

للجاذب فتحات تمر عبرها الخلايا إلى الحوض الأسفل. يتم تعداد الخلايا التي عبرت الغشاء ومقارنتها بخلايا وضعت في حوض مشابه لا يحتوي على جاذب خلايا . يمكن بواسطة هذا الاختبار التحقق من قدرة الخلايا على الاستجابة لإشارة كيميائية أو قدرة الإشارة الكيميائية على تحفيز هجرة الخلايا .

اختبار تسمم الخلايا بواسطة خلايا "ت":

تتعرف خلايا "ت٨" المنشطة وتقتل الخلايا التي تحمل ببتايد محدد مرتبط بمركب التوافق النسيجي I على سطح الخلية .يمكن قياس نشاط خلايا "ت٨" برصد قدرتها على قتل خلايا مستهدفة معلمة بمواد مشعة، فمادة الصوديوم كروميت المشعة (NACrO4) تعبر أغشية الخلايا الحية ترتبط مع بروتينات السايتوبلازم داخل الخلية .يتم غسل الخلايا المعلمة لإزالة أي مواد مشعة غير مرتبطة بالخلايا ثم يتم احتضان الخلايا مع خلايا "ت٨" في أنبوبة اختبار .في خلال أربع ساعات .تحطم خلايا "ت٨" غشاء الخلايا التي تحمل الببتاين المرتبط بمركب التوافق النسيجي ويؤدي ذلك لإطلاق مركب بروتين المرتبط بمادة الكروميوم المشعة (.Cr..) في الوسط الداعم .يتم فصل الخلايا السليمة وحطام الخلايا من الوسط الداعم بواسطة التدوير .كمية النشاط المشع في الوسط الداعم تستخدم كقياس لدرجة تسمم الخلايا وتحطمها .

قياس الوظائف المناعية في الإنسان :

يمكن قياس الوظائف المناعية في الإنسان

اختبار الحساسية الجلدي:

حساسية الأنف والتحسس من وبر الحيوانات وبعض حالات الأرتيكاريا وتحسس الجهاز الهضمي للأغذية من أمراض الحساسية الشائعة .قابلية التحسس لمستضد أرجى تتصف بتكوين أجسام مضادة (أ،م،ى)محددة لذلك المستضد لقياس درجة التحسس لدى شخص ،تحقن تحت كمية ضئيلة من المستضد وذلك عن طريق استخدام الوخز

بإبـرة خلال مستحضر المستضد أو وضع المستحضر على خدشة، أحدثت مسبقا على، لتسمح بمرور كمية ضئيلة. يضم الاختبار عينة من السائل الحال الذي استخدم لتذويب المستضد كمحكم سالب وماده الهستامين كمحكم موجب .تتكون في النقاط التي بها استجابة (موجبة) ورم واحمرار في خلال ٢٠ دقيقة من وضع المستضد .نظراً لاحتمال حدوث تفاعل تحسس مفرط فيجب أن تكون في متناول اليد مضادات هستامين وحقن أدرينالين مكان الاختبار.وأيضاً نظراً لاعتماد الاختبار على إطلاق حبيبات من الخلايا البدينة تحت الجلد، فالعلامات التي تعارض آثار الهستامين (مضادات الهستامين ، مثل الهايدروكسيزين)ربما تتعارض مع الاختبار الجلدي. يسمى الاختبار البديل الاختبار الأرجى المشع (RAST) . في هذا الاختبار يثبت المستضد على غشاء صلب وتضاف إليه عينة من المصل . ترتبط الأجسام المضاده الأرجية مع المستضد المثبت على الغشاء الصلب ومن ثم يتم غسل الأجسام المضادة غير المرتبطة. في المرحلة الأخيرة من الاختبار تضاف أجسام مضادة موجهة ضد القلوبين المناعي الأرجي ومعلمة بمادة مشعة. قيا س كمية الإشعاع يوازي تركيز الأجسام المضادة الأرجية في المصل .

التهاب التلامسي، فرط التحسس المتأخر واختبار المانتو:

اختبار فرط التحسس المتاخر (النوع الرابع) يتم بوضع المستضدعلى الجلد (اختبار التلامسي) أو بحقن المستضد تحت الجلد (التحسس المتأخر واختبار المانتو).

كل هذه الاختبارات الثلاثه توضح ما إذا كان الشخص قد تعرض للمستضد في السابق وكون استجابة مناعية متواسطة بخلايا "ت ٤ " ضد المستضد. في اختبار الحساسية التلامسية يوضع المستضد على الجلد ويغطى بغشاء مانع للامتصاص (Patch test). يكون الاختبار موجباً عند ظهور احمرار ونتؤات مكان المســتضد بعد مرور ٤٨ - ٧٢ ساعة، وذلك شبيه باختبار الحساسية الجلدي الذي يوضح في شكل احمرار وورم في موضع المستضد .

في اختبار فرط التحسس المتأخر يحقن المستضد تحت الجلد. في الاختبار الموجب يظهر إحمرار ونتؤات خلال ٢٤-٧٢ ساعة . اختبار المانتو (Mantoux test) أيضاً يسمى اختبار التوبركلين (tuberculin.)،من أنواع اختبارات فرط التحسس المتأخر. يحقن ميكروب المتفطره الرئوية المعالج تحت الجلد. يظهر الاختبار الموجب في خلال ٢٤ إلى ٧٢ ساعة بعد حقن المستضد ويدل ذلك على أن الشخص قد تعرض في وقت سابق لميكروب السل الرئوي.

اختبار ريبوك (نافذه) :

يكشف هذا الاختبار على هجرة الخلايا داخل الجسم . يتم هذا الاختبار بإحداث خدش على الذراع الأمامي ثم يوضع غطاء شريحة زجاجية معقم على مكان الخدش. يتم استبدال غطاء الشريحة كل ساعتين على مدى ٨ ساعات. بعد ذلك يتم الكشف على هجرة كريات الدم البيضاء يفحص غطاء الشرائح الزجاجية والتي تتجمع عليها الكريات البيضاء تدريجيًا.

توصيف ووظائف باقات التميز (ب ت)

• مصطلح باقات التميز (Cluster of Differentiation – CD)

باقات التميز (CD) عبارة عن جزئيات ببتايد توجد على سطح الخلايا المناعية وخلايا الدم البيضاء. ونسبة لاختلاف تركيبها ووظائفها فقد أعطيت أرقام وقد تم حتى الآن رصد أكثر من ٢٤٧ باقة تميز (CD).

تطفى هذه الببتايدات خصائص محددة في الخلية التي توجد على سطحها. وتتفاعل الخلايا مع بعضها بواسطة مستقبلات لهذه الباقات، فعلى سبيل المثال باقة التميز ٤ (CD4) توجد على سطح خلايا "ت" المساعدة وهي مرتبطة بسلاسل الببتايدات التي تكون المركب المستقبل للمستضدات على سطح خلايا "ت"، فعند التعرف على المستضد يتم تنشيط خلايا "ت" وتقوم بوظيفة المساعدة لإحداث استجابة مناعية.

من الوظائف المتعددة لهذه الباقات:

١- تنشيط الخلايا.

٢- تثبيط الخلايا.

٣- نقل إشارات التنبيه.

٤- إحداث التصاق مع خلايا أخرى.

٥- إرسال إشارات تنبيه مساعدة.

٦- الارتباط ببعض بروتينات المتممة لإبطال مفعولها.

• تجدر الإشارة إلى أن وجود هذه البيتابدات على سطح الخلايا المختلفة يستخدم في التعرف عليها ورصدها في الدم وفي أنسجة الجسم وتعدادها وذلك باستخدام الأجسام المضادة.

توصيف ووظائف باقات التميز (ب.ت)-(الملحق ب)

CD Designation And Function (Appendix B)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD1a	RC; HTA1	Thy, T, DC	Non-peptide (glyco) lipid presentation	ب .ت١ أ خ.و،خ ت،خ ش عرض دهنيات مستضدية
CD1b	R1	Thy, T, DC	Non-peptide (glyco) lipid presentation	ب .ت١ ب خ و،خ ت، خ ش عرض دهنيات مستضدية
CD1c	M241;R7	Thy, T, DC	Non-peptide (glyco) lipid presentation	ب .ت١ ج خ و،خ ت ،خ ش عرض دهنيات مستضدية
CD1d	R3	Thy, T, DC	Non-peptide (glyco) lipid presentation	ب .ت١ د خ و،خ ت ، خ ش عرض دهنيات مستضدية
CD1e	R2	B, M	Non-peptide (glyco) lipid presentation	ب .ت١ ه خ و ن ، خ ب عرض دهنيات مستضدية
CD2	CD2R; T11; LFA-2	T	LFA-3 receptor, T-cell activation	ب.ت ٢ خ .ت تنشيط خلايا ت

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD3δ	CD3d	T	TCR signal transduction	ب.ت٣أ خ.ت نقل الإشارة لتنشيط الخلايا
CD3ε	CD3e	T	TCR signal transduction	ب.ت٣ى خ.ت نقل الإشارة لتنشيط الخلايا
CD3γ	CD3g	T	TCR signal transduction	ب.ت٣ق خ.ت نقل الإشارة لتنشيط الخلايا
CD4	L3T4; W3/25	(T)	Co-receptor for MHC class II	ب.ت٤ خ.ت مستقبل م.ت.ن.١١ للتعرف على المستضد
CD5	Leu-1; Ly-1,T1; Tp67	T, (B)	Signal transduction	ب.ت٥ خ.ت وج ب نقل الإشارة لتنشيط الخلايا
CD6	T12	Thy, T	Signal transduction	ب.ت٦ خ.ت نقل الإشارة
CD7	gp40	Thy, T	Signal transduction	ب.ت٧ خ.ت نقل الإشارة

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD8α	Leu2; Lyt2, T8	(T)	Co-receptor for MHC class I	ب.ت ١٨ خ.ت مستقبل م.ت.ن١ للتعرف على الخلايا
CD8β	Leu2; CD8; Lyt3	(T)	Co-receptor for MHC class I	ب.ت٨ب خ.ت مستقبل م.ت.ن١
CD9	DRAP-27; MRP-1, p24	T*, (B), G, End, other	Cell adhesion	ب.ت٩ خ.ت وج ب التصاق الخلايا
CD10	CALLA; enkephalinase, gp100, NEP	PB*, B*	Membrane metallo-endopeptidase, 'common acute lymphocytic leukemia	ب.ت١٠ خ..ب سرطان الدم الحا د
CD11a	αL,integrin chain; LFA-1α	all	Cell adhesion and co-stimulation	ب.ت ١١ أ كل الخلايا التصاق و تنبيه الخلايا
CD11b	CR3; Mac-I	(T,B), M, NK, G	Cell adhesion and co-stimulation	ب.ت اا ب خ.ت و ب وخ ط ق التصاق و تنبيه الخلايا

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD11c	CR4	M, NK, G, ~T, ~B	Cell adhesion and co-stimulation	ب.ت ١١ب خ.ت و ب وخ ط ق التصاق و تنبيه
CDw12	p90-120	M, G, NK	Unknown	ب.ت ١٢ خ .ط.ق وخ.و غير معروف
CD13	APN; EC 3.4.11.2; gp150	pG, pM	Function unknown, receptor for coronaviruses	ب.ت ١٣ خ.و.ن مستقبل فيروسات
CD14	LPS-R	M	LPS-binding protein receptor	ب.ت ١٤ خ.و.ن مستقبل بروتين ميكروب
CD15u	Sulphated CD15		Carbohydrate structures	ب.ت ١٥ مركبات سكرية
CD16a	FCRIIIA	M, NK	Low affinity IgG receptor	ب.ت ١٦ خ .ط.ق وخ.و.ن مستقبل ق.م.ج
CD16b	FCRIIIB	G	Low affinity IgG receptor	ب.ت ١٦ ب خ.و.ن مستقبل ق.م.ج

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CDw17	LacCer	M, G, P, (B, DC)	Binds bacteria, function unknown	ب.ت ١٧ ج. و.ن وخ.ب يلتصق بالبكتيريا
CD18	CD11aβ subunit; CD11bβ subunit; CD11cβ subunit; β-2 integrin chain	T, B, NK, M, G	Cell adhesion and signaling	ب.ت ١٨ خ.ت وخ.ب و خ.ط.ق التصاق .إشاره
CD19	B4	B, -PC	Signal transduction	ب.ت١٩ خ.ب نقل الإشارة
CD20	B1; Bp35	B	Co-receptor with BCR	ب.ت ٢٠ خ ب مساعد مستقبل على خ ب.
CD21	C3d receptor; CR2; EBV-R	B, -B*	Receptor for C3d and iC3b, receptor for EBV	ب ت ٢١ خ ب مستقبل متممة و فيروس
CD22	BL-CAM; Lyb8	B	Cell adhesion and signaling	ب ت ٢٢ خ ب التصاق ق خلايا و إشارة

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD23	B6; BLAST-2; Fcε RLL; Leu-20;	B, M, (G, DC)	Low affinity IgE receptor	ب ت ٢٣ خ ب وخ و ن مستقبل ق م ارجي
CD24	BA-1; HAS	pB, B, -PC	Unknown, may serve as co-stimulatory molecule	ب ت ٢٤ خ ب غير معروف مساعد تنشيط.
CD25	IL-2R α chain; IL-2R; Tac antigen	T*, B*, M*	IL-2 Receptor	ب ت ٢٥ خ ب أخ و ن مستقبل م خ ٢
CD26	EC 3.4.14.5; ADA-binding protein; DPP IV ectoenzyme	T*	T cell co-stimulatory molecule, exopeptidase	ب ت ٢٦ خ ت مساعد منشط خ ت
CD27	S152; T14	T	Tyrosine phophorylation, co-stimulatory signal for T & B cell activation	ب ت ٢٧ خ ت مساعد منشط خ ت وخ ب
CD28	T44; Tp44	T	Costimulation upon binding with CD80 or CD86	ب ت ٢٨ خ ت مساعد منشط مع ب ت ٨٠

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD55	DAF	Many cell types	Binds C3b and C4b to inhibit formation of C3 convertases, receptor for echovirus and Coxsackie B virus	ب ت ٥٥ معظم الخلايا يمنع إنزيم م ٣
CD56	Leu-19,NKH1; N-CAM	(CD4+ T), (CD8*T), brain	Adhesion, function unknown	ب ت٥٦ خ ت ٤ و٨ التصاق خلايا
CD57	HNK1; Leu	NK, (T), M	Unknown	ب ت ٥٦ خ ط ق غير معروف
CD58	LFA-3	Leu, E, End, Epi, Others	Adhesion between killer and target cells, antigen presenting cells and T cells, and thymocytes with thymic epithelial cells, costimulatory signal, CD2 is thre receptor for CD58	ب ت ٥٨ خلايا بيضاء التصاق خ ط ق مع خ م م وخ ت إشارة مساعدة

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD59	1F-5Ag; H19; HRF20; MACIF; MIRL; P-18; Protectin	Many cell types	Inhibits formation of the terminal steps of the MAC complex of complement	ب ت ٥٩ معظم الخلايا يمنع م م خ فى المتممة
CD60a	GD3	(T), P, Thy	Carbohydrate structures, may provide *costimulation*	ب ت ١٦٠ خ ت إشارة مساعدة
CD60b	9-O-acetyl-GD3	(T), P, Thy Epi, others	Carbohydrate structures, may provide costimulation	ب ت ٦٠ ب خ ت إشارة مساعدة
CD60c	7-O-acetyl-GD3	(T), P, Thy Epi, others	Carbohydrate structures, may provide costimulation	ب ت ٦٠ ج خ ت إشارة مساعدة
CD61	CD61A; GPIIb/ IIIa; β 3 integrin chain	P, M, End, Leu	Adhesion	ب ت ٦٠ د خ و نأخ ب التصاق

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD62E	E-Selectin; ELAM-1; LECAM-2	End	Adhesion, mediates leukocyte rolling on endothelium at sites of inflammation	ب ت ٦٢ خلايا أوردة التصاق كريات دم بيضاء
CD62L	L-selectin; LAM-1; LECAM-1; Leu-8; MEL-14; TQ-1	Leu	Adhesion, mediated T lymphocyte homing to high endothelial venules	ب ت ٦٢ ل خلايا بيضاء التصاق خ ت وهجرتها إلى الغدد
CD62P	P-selectin; GMP-140; PADGEM	P, End	Adhesion, interacts with PSGL-1 to mediate tethering and rolling of leukocytes on activated endothelium	ب ت ٦٢ بي خلايا أوردة التصاق كريا دم داخل الأوردة
CD63	LIMP; MLA1; PTLGP40; gp55; granulophysin; LAMP-3; ME491; NGA	PMN, M, End, P*	Transmembrane adapter protein	ب ت ٦٣ خلايا بيضاء بروتين غشائى

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD64	FCγRI; FCR I	M, (DC), PMN*	Phagocytosis, receptor mediated endocytosis of antigen-IgG complexes, ADCC	ب ت ٦٤ خ و ن , كريات بيضاء مستقبل و مساعد بلعمة
CD65	Ceramide-dodecasaccharide; VIM-2	G	Unknown	ب ت ٦٥ خ ب م غير معروف
CD65s	Sialylated-CD65; VIM2	G	Unknown	ب ت ١٦٥ خ ب م غير معروف
CD66a	NCA-160; BGP	G,Epi	Adhesion, E-selectin binding, receptor for Neisseria gonorrhea and N. meningitidis	ب ت ١٦٦ خ ب م , خلايا ظهارية التصاق سيليكتين و ميكروب نايسيريا
CD66b	CD67; CGM6; NCA-95	G	Adhesion, function unknown	ب ت ٦٦ب خ ب م التصاق خلايا

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD66c	NCA; NCA-50/90	G, Epi	Adhesion, E-selection binding	ب ت ٦٦ ج خ ب م التصاق سيلكتين
CD66d	CGM1	G	Unknown	ب ت ٦٦د خ ب م غير معروف
CD66e	CEA	Epi	Adhesion, unknown	ب ت ٦٦ه خ ظهارية التصاق خلايا
CD66f	Pregnancy specific b1 glycoprotein; SP-1; PSG	Placental syncytiotrophoblasts	Unknown, may protect fetus from maternal immune system	ب ت ٦٦و خ حبل السري حماية الجنين
CD68	gp110; macrosialin	M, DC, G, T*, (B)	Unknown	ب ت ٦٨ خ ت ، خ ب غير معروف
CD69	AIM; EA 1; MLR3;gp34/28; VEA	Thy, T*, B*, NK*,PMN*, Eos*	Signal transduction, Ca^{2+}, influx	ب ت ٦٩ خ ت ، خ ب نقل إشارة

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD70	CD27-ligand; Ki-24 antigen	T*, B*	Member TNF family, ligand from CD27	ب ت ٧٠ خ ت، خ ب التصاق ب ت ٢٧
CD71	T9; transferring receptor	Proliferating cells	Iron uptake	ب ت ٧١ خ متكاثرة امتصاص الحديد
CD72	Ly-19.2; Ly-32.2; Lyb-2	B	Adhesion, ligand from CD5	ب ت ٧٢ خ ب التصاق ب ت ٥
CD73	Ecto-5> –nucleotidase	(T, B, DC)	Costimulatory signaling	ب ت ٧٣ خ ت،خ ب إشارة مساعدة
CD74	Class-II-specific chaperone; li; invariant chain	B, T*,M, End*	Intracellular sorting of MHC class II molecules	ب ت ٧٤ خ ت،خ ب م ت ن ١١
CD75	Lactosamines	B, (T)	Carbohydrate structures	ب ت ٧٥ خ ت،خ ب مركب سكري

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD75s	α -2, 6-sialytated lactosamines	B	Carbohydrate structures, cell adhesion, ligand for CD22	ب ت ١٧٥ خ ب التصاق ب ت ٢٢
CD77	Pk blood group antigen, BLA; CTH; Gb3	(B)	Carbohydrate structure, induces apoptosis	ب ت ٧٧ خ ب موت خ مبرمج
CD79a	Ig α; MB1	B	B cell signal transduction	ب ت ١٧٩ خ ب نقل إشارة خ ب
CD79b	B29, Ig β	B	B cell signal transduction	ب ت٧٩ ب خ ب نقل إشارة خ ب
CD80	B7-1; BB1	DC, M, B*	Co-regulator of T cell activation	ب ت ٨٠ خ ب ، خ و ن تنشيط خ ت
CD81	TAPA-1	Hematopoietic cells, -E, -PMN	Signal transduction	ب ت ٨١ خ الدم نقل إشارة

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD82	4F9; C33, 1A4; R2	Leukocytes, -E	Signal transduction	ب ت ٨٢ خ م ب نقل إشارة
CD83	HB15	DC, (B)	Unknown	ب ت ٨٣ خ م م غير معروف
CD84		M, (T), B, P	Unknown	ب ت ٨٤ خ م ب وخ ب غير معروف
CD85	ILT/LIR family	DC	T cell activation	ب ت ٨٥ خ م م تنشيط خ ت
CD86	B7-1; B70	DC, M, B*	Co-regulator of T cell activation	ب ت ٨٦ خ م م وخ ب تنظيم خ ت
CD87	uPAR	T, NK,M, PMN, others	Cellular receptor for uPA and pro-uPA	ب ت ٨٧ خ ت وخ ط ق مستقبل

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD88	C5aR	G, M, DC, astrocytes, microglia	Receptor for C5a, when occupied stimulates GTPase activity of Gi2	ب ت ٨٨ خ م م وخ م ب مستقبل م ٥
CD89	Fcα –R; IgA Fc receptor; IgA receptor	Myeloid cells	IgA receptor, when occupied stimulates GTPase activity of Gi2	ب ت ٨٩ خ مايلويد مستقبل ق م ا
CD90	Thy-1	SC, neurons, HEV	Role in T cell activation	ب ت ٩٠ خ عصبية تنشيط خ ت
CD91	α 2M-R; LRP	M	Binds low density lipoproteins	ب ت ٩١ خ و ن التصاق بالبروتين
CD92	CTL1	Myeloid cells	Unknown	ب ت ٩٢ خ مايلويد غير معروف

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CDw93		M, G, End	Unknown	ب ت ٩٣ خ و ن غير معروف
CD94	Kp43	NK, (T)	Together with NKG2-A, inhibitory receptor for MHC class I molecules	ب ت ٩٤ خ ط ق مثبط ب ت ١
CD95	APO-1; Fas; TNFRSF6; APT1	T*, B*, many others	Binds to Fas ligand, mediates apoptosis-inducing signaling	ب ت ٩٥ خ ت وخ ب يرتبط بفاس
CD96	TACTILE	T	Unknown	ب ت ٩٦ خ ت غير معروف
CD97		B*, T*, M, DC, G	Unknown	ب ت ٩٧ خ ت وخ ب غير معروف
CD98	4F2; FRP-1; RL-388	Many cell types	Regulation of cellular activation, perhaps an amino acid transporter	ب ت ٩٨ كل الخلايا تنشيط خلايا

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD99	CD99R; E2, MIC2 gene product	Many cell types	Unknown	ب ت ٩٩ كل الخلايا غير معروف
CD100	SEMA4D	Many cell types	Signaling	ب ت ١٠٠ كل الخلايا نقل إشارة
CD101	IGSF2; P126; V7	M, G, DC, T*	Inhibitory signaling	ب ت ١٠١ خ م ب وخ ت تثبيط إشا رة
CD102	ICAM-2	End, (L), M, P, -PMN	Adhesion molecule, lymphocyte recirculation, costimulatory molecule	ب ت ١٠٢ خ م ب جزيء التصاق
CD103	ITGAE; HML-1; integrin αE chain	IEL, (T)	Homing of intraepithelial T lymhoocytes	ب ت ١٠٣ خ ت توطين خ ت على الأغشية الطلائية
CD104	β4 integrin chain; TSP-1180; β4	Thy, Epi	Adhesion molecule	ب ت ١٠٤ خ توتية جزيء التصاق

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD105	endoglin	End, M	Regulatory component of TGF-β complex	ب ت ١٠٥ خ و ن منظم مركب ت ج ف
CD106	INCAM-110; VCAM-1	End, M, (DC)	Adhesion molecule	ب ت ١٠٦ خ م م أخ و ن جزىء التصاق
CD107a	LAMP-1	P, T*, End*	Lysosome-associated membrane protein expressed upon activation	ب ت ١٠٧ خ ت و ص د ينشيط خلايا
CD107b	LAMP-2	P, T*, End*	Lysosome-associated membrane protein expressed upon activation	ب ت ١٠٨ خ ت أص د تنشيط خلاليا
CD108	SEMA7A; JMH human blood group antigen	Non-lineage molecules	Unknown	ب ت ١٠٨ جزىء غير معروف
CD109	8A3; e123; 7D1		Unknown	ب ت ١٠٩ غير معروف

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD110	MPL; TPO-R; C-MPL	SC, P	Thrombopoietin receptor	ب ت ١١٠ ص د مستقبل ثرومبيوتين
CD111	PRR1; nectin-1	Many cell types	Poliovirus receptor-related, herpesvirus entry mediator	ب ت ١١١ كل الخلايا مستقبل فيروسات
CD112	PRR2; nectin-2	Many cell types	Poliovirus receptor-related, herpesvirus entry mediator	ب ت ١١٢ كل الخلايا مستقبل فيروسات
CD113	Not yet assigned	Not yet assigned	Not yet assigned	ب ت ١١٣ لا توجد وظائف
CD114	CSF3R; HG-CSFR; G-CSFR	G	Granulocyte colony-stimulating factor receptor	ب ت ١١٤ خ ب م مستحث خلايا لتنشيط إنتاج النسيلة
CD115	c-fms; CSF-1R; M-CSFR	M	Receptor for macrophage colony stimulating factor (CSF-1)	ب ت ١١ خ و ن مستقبل مستحث خ ب ك لتنشيط النسيلة
CD116	GM-CSF receptor α chain	My, DC	Receptor for GM-CSF	ب ت ١١٦ خ م م مستقبل مستحث خ

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD117	c-KIT; SCFR	SC	Growth factor receptor	ب ت ١١٧ خ جذعية مستقبل نمو
CD118	Not yet assigned	Not yet assigned	Not yet assigned	ب ت ١١٨ لا توجد وظائف
CDw119	IFNγR; IFNγRa	M, DC, B, T, End, Epi	Receptor for IFN-γ, mediates biologic effects of IFN- γ	ب ت ١١٩ خ و ن، خ ب م إنترفيرون لوظائف حيوية
CD120a	TNFRI; p55	Many cell types	Receptor for TFN-γ, mediates biologic effects of IFN- γ	ب ت ١٢٠أ عدة خلايا م انترفيرون لوظائف حيوية
CD120b	TNFRII; p75; TNFR p80	Many cell types	Receptor for TFN-α, -β, mediates biologic effects of TNF	ب ت ١٢٠ب عدة خلايا م م هـ إنترفيرون لوظائف حيوية
CD121a	IL-1R; type 1 IL-1R	Many cell types	Receptor for IL-1, mediates biologic effects of IL-1	ب ت ١٢١أ عدة خلايا مستقبل م خ -١ لوظائف حيوية

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CDw121b	IL-1R, type 2	Many cell types	Receptor for IL-1, mediates biologic effects of IL-1	ب ت ١٢١ب عدة خلايا مستقبل م خ -١
CD122	IL-2Rβ	T, B, NK, M	Critical subunit of IL-2R and IL-15R	ب ت ١٢٢ خ ت ، خ ب جزىء م خ -١ ر
CD123	IL-3Rα	M	Receptor for IL-1, mediates biologic effects of IL-1	ب ت ١٢٣ خ و ن مستقبل م خ -١ لوظائف حيوية
CD124	IL-4R	B*, T*	Receptor subunit for IL-4 and IL-13	ب ت ١٢٤ خ ت ، خ ب مستقبل م خ -٤
CDw125	IL-5Rα	Eos, B*, Baso	Low affinity receptor for IL-5	ب ت ١٢٥ خ ب ، خ ح مستقبل م خ -٥
CD126	IL-6R	B*, PC, T, M	Receptor for IL-6, mediates biologic effects of IL-6	ب ت ١٢٦ خ ب ، خ ت مستقبل م خ -٦ لوظائف حيوية

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD127	IL-7R; IL-7Rα ; p90 Il7 R	pB, T	Receptor for IL-7, mediates biologic effects of IL-7	ب ت ١٢٧ خ ب، خ ت مستقبل م خ -٧
CDw128a	CXCR1; IL-8RA	PMN, Bas, (T)	Receptor for IL-8, mediates biologic effects of IL-8	ب ت ١١٢٨ خ ب م مستقبل م خ -٨
CD129	Not yet assigned	Not yet assigned	Not yet assigned	ب ت ١٢٩ لا توجد وظائف
CD130	gp130	Most cell types	Transduces biologic activities of IL-6, IL-11	ب ت ١٣٠ كل الخلايا تنشيط م خ ٦أ١١
CD131	common β subunit	My, early B	Component of high affinity IL-3, IL-5, and GM-CSF receptors	ب ت ١٣١ خ ب مستقبل م خ -٣ و-٥
CD132	IL2RG; common cytokine receptor γ chain, common γ chain	T, B, M, NK, PMN	Common component of receptors of IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, and IL-15	ب ت ١٣٢ خ ت، خ ب خ ط ق م م خلايا مستقبل مستحثات الخلايا ٢،٤،٧،٩،١٥

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD133	AC133	SC	Unknown	ب ت ١٣٣ خلايا جذعية غير معروفة
CD134	OX40	T*	Signal transduction, TNFR superfamily	ب ت ١٣٤ خ ت نقل إشارة تنشيط الخلايا
CD135	flt3; Flk-2; STK-1	PMy, pB	Growth factor receptor for early hematopoietic progenitors	ب ت ١٣٥ خ مايلويد مستقبل عامل نمو
CDw136	msp receptor; ron; p158-ron	Epi and others	Role in cell migration	ب ت ١٣٦ خ ظهارية هجرة الخلايا
CD137	4-1BB; ILA	T, B, M	Costimulatory molecule	ب ت ١٣٧ خ ت، خ ب إشارة مساعدة
CD138	heparan sulfate proteoglycan; syndecan-1	B	Cell surface proteoglycan, function unknown	ب ت ١٣٨ خ ب غير معروف

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD139	None	B, M, G, ~E	Unknown	ب ت ١٣٩ خ ب، خ و ن غير معروف
CD140a	PDGF-R; PDGFRα	Many cell types	Receptor for PDGF subunit, mediates biological	ب ت ١١٤٠ عدة خلايا مستقبل
CD140b	PDGFRβ	Many cell types	Receptor for PDGF subunit, mediates biological	ب ت ١٤٠ب عدة خلايا مستقبل
CD141	etomodulin; TM	End, P, PMN, others	Cofactor for thrombin-mediated activation of protein C	ب ت ١٤١ خ م ب، ص د تنشيط بروتين ج
CD142	F3; coagulation Factor III; thromboplastin; TF	Epithelial keratinocytes, absent from cells in direct contact with plasma	Cofactor with factor VIIa to form enzymatic activity that initiates blood clotting	ب ت١٤٢ خ كيراتين تنشيط التجلط مع العامل ٧

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD143	EC 3.4.15.1; ACE; kininase II; peptidyl dipeptidase A	End, Epi, M*, others	Angiotensin converting enzyme	ب ت ١٤٣ خ ظهارية إنزيم أنجيوتنسين
CD144	cadherin-5; CE-Cadherin	End	Adhesion molecule	ب ت ١٤٤ خ أوعية جزيء التصاق
CDw145	None	Epi	Unknown	ب ت ١٤٥ لا توجد غير معروف
CD146	MCAM; A32; MUC18; Mel-CAM; S-endo	End, (T*), others	Adhesion molecule	ب ت١٤٦ خ أوعية جزيء التصاق

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD147	5A 11; Basigin; CE9; HT7; M6; Neurothelin; OX-47; EMMPRIN; gp42	Leu, E, P, End	Adhesion molecule	ب ت ١٤٧ خ ب، خ ح جزيء التصاق
CD148	HPTP-ε; DEP-1; p260	B	Tyrosine phosphatase, function unknown	ب ت ١٤٨ خ ب إنزيم غير معروف
CD150	SLAM; IPO-3	B, DC	Signaling lymphocyte activation molecule, costimulatory molecule on B and DC	ب ت ١٥٠ خ ب، خ م م تنشيط خلايا ب
CD151	PETA-3; SFA-1	End, P, Epi	Adhesion, platelet aggregation	ب ت ١٥١ خ ، خ م م التصاق ص دموية

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD152	CTLA-4	T*	Negative regulator of T cell activation	ب ت ١٥٢ خ ت تنشيط خ ت
CD153	CD30L	T*, B, G, Thy	Ligand for CD30, TNF superfamily member, inhibits Ig class switching, role in activation induced cell death	ب ت ١٥٣ خ ت، خ ب ارتباط ب ت ٣٠ منع تغيير نوع أجسام مضادة
CD154	CD40L; T-BAM; TRAP; gp39	T	CD-40 ligand, regulates B cell function	ب ت ١٥٤ خ ت تنظيم خ ب ارتباط ب ت ٤٠
CD155	PVR	Many cell types	Poliovirus receptor, function unknown	ب ت ١٥٥ عدة خلايا غير معروفة
CD156a	ADAM8	My	Leukocyte extravasation	ب ت ١٥٦ خ مايلويد جذب خلايا بيضاء
CD156b	ADAM17; TACE; Csvp	Many cell types	Unknown	ب ت ١٥٦ب عدة خلايا غير معروفة

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD157	BP-3/IF-7; BST-1; Mo5	G, M, pB, others	Role in lymphocyte development	ب ت ١٥٧ خ م ب, تطور خلايا ليمفاوية
CD158	KIR Family	NK	Killer cell immunoglobulin (Ig)-like receptors, many members of this family.	ب ت ١٥٨ خ ط ق مستقبل قلوبين مناعي
CD159a	NKG2A	NK	Killer cell lectin-like receptor subfamily C	ب ت ١١٥٩ خ ط ق مستقبل ليكتين
CD160	BY55	NK, (T)	Unknown	ب ت ١٦٠ خ ط ق غير معروف
CD161	KLRB1; NKR-PIA; killer cell lectin-like receptor subfamily B, member 1	NK	Role in NK activation, function unknown	ب ت ١٦١ خ ط ق تنشيط خ ط ق

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD162	PSGL-1, PSGL	T, M, G, (B)	Mediates leukocyte rolling on activated endothelium , selectin P ligand	ب ت ١٦٢ خ ت, خ و ن , جذب خ ب
CD162R	PEN5	NK, My	Post-translational modification of CD162, selectin P	ب ت ١٦٢ر خ ط ق , مايلويد تعديل ب ت
CD163	GHI/61; M130; RM3/1	M	May mediate anti-inflammatory pathway accompanied by IL-10 release	ب ت ١٦٣ خ و ن تثبيط التهاب ب م خ١٠
CD164	MUC-24; MGVC-24v	Epi, CD34+, B	Adhesion, signal transduction	ب ت ١٦٤ خ ظ, خ ب التصاق , نقل إشارة
CD165	AD2; gp37	L, Thy, M, P	Adhesion between thymocytes and thymic epithelium	ب ت ١٦٥ خ توتية خون ص التصاق
CD166	BEN; DM-GRASP; KG-CAM; Neurolin; SC-1; alcam	T*, m*, Epi, neurons	Adhesion molecule that binds CD6	ب ت ١٦٦ خ ظ , خ توتية جزيء التصاق

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD167a	Disoidin domain R (DDR1)	Epi, others	Adhesion molecule, a receptor tyrosine kinase	ب ت ١٦٧ ا خ ظ جزيء التصاق
CD168	RHAMM	Thy	Adhesion molecule, hyalouranan (HA)-binding receptor	ب ت ١٦٨ خ توتية جزيء التصاق
CD169	sialoadhesin	M	Adhesion molecule, recognizes sialyted ligands	ب ت ١٦٩ خ و ن جزيء التصاق
CD170	Siglec-5	My	Adhesion molecule, binds sialic acid	ب ت ١٧٠ خ مايلويد جزيء التصاق
CD171	L1	Neurons	Adhesion molecule, required for normal neurohistogenesis	ب ت ١٧١ خ عصبية جزيء التصاق
CD172a	SIRP α	Mye and others	Adhesion structures, member of the signal regulatory protein (SIRP) family	ب ت ١١٧٢ خ مايلويد جزيء التصاق

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD173	Blood group H type-2	E	Carbohydrate structures	ب ت ١٧٣ خ ح مركب سكري
CD174	Lewis y	E	Carbohydrate structures, fucosyltransferase 3	ب ت ١٧٤ خ ح مركب سكري
CD175	Tn	E	Carbohydrate structures	ب ت ١٧٥ خ ح مركب سكري
CD175s	Sialyl-Tn	E	Carbohydrate structures	ب ت ١٧٥ خ ح مركب سكري
CD176	TF	E	Carbohydrate structures	ب ت١٧٦ خ ح مركب سكري
CD177	NB1	MC	Unknown	ب ت ١٧٧ غير معروف
CD178	Fas ligand	L	Fas ligand, member of the TNF family, induces trimerization of Fas on target cells that leads to apoptotic cell death	ب ت ١٧٨ خ ل رابط فاس موت الخلايا المبرمج

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD179a	VpreB	pB	Associates with CD179b to form surrogate light chain on pB	ب ت ١٧٩ أ خ ب تكوين السلسلة الخفيفة
CD179b	lambda5	pB	Associates with CD179a to form surrogate light chain on pB	ب ت ١٧٩ب خ ب تكوين السلسلة الخفيفة
CD180	RP1O5	B	Regulates B cell recognition of lipopolysaccharide	ب ت ١٨ خ ب تعرف خ ب على السكريات
CD183	CXCR3	T	CXC chemokine receptor for CXCL9, CDCL10, CXCL11, induces chemotactic migration in inflammation-associated effector T-cells	ب ت ١٨٣ خ ت جذب خلايا ت لمنطقة الالتهاب
CD184	CXCR4	Many cell types	CXC chemokine receptor for CXCL12, function unknown	ب ت ١٨٤ عدة خلايا مستقبل جاذب خلايا

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD195	CCR5	T, M	CC chemokine receptor for CCL3, CCL5, important co-receptor for HIV	ب ت ١٩٥ خ ت خ و ن مستقبل جاذب خلايا فيروز إيدز
CDw197	CCR7	B, others	CC chemokine receptor for CC19, CC21, maybe induced by Epstein-Barr virus (EBV)	ب ت١٩٧ خ ب وأخرى مستقبل جاذب خلايا يحفز بفيروس هيستان
CD200	OX2	Others	May regulate myeloid cell activity, delivers inhibitory signal to macrophage lineage cells	ب ت ٢٠٠ أخرى مثبط إنتاج خ ب ك
CD201	EPC R	End	Receptor for activated protein C	ب ت ٢٠١ خ جدارية مستقبل بروتين سى

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD202b	tie2; tek	End	Receptor tyrosine kinase, important in remodeling and repair of blood vessels	ب ت ٢٠٢ب خ جدارية مستقبل تايروسين إعادة بناء الأوعية الدموية
CD203c	NPP3; *PDNP3*	Bas, Mas, others	Ectoenzyme involved in hydrolysis of extracellular nucleotides	ب ت ٢٠٣ج خ قاعدية إنزيم محلل
CD204	macrophage scavenger R	M	Macrophage scavenger receptors, three types produced by alternative splicing that mediate endocytosis of low density lipoproteins (LDL), implicated in Alzheimer>s disease, atherosclerosis, and host defense	ب ت ٢٠٤ خ و ن مستقبل خ ب ك يحفز البلعمة . لة علاقة بمر ض الزيهايمر

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD205	DEC205	DC	Involved in dendritic cell activation/ inflammation	ب ت ٢٠٥ خ متشجرة تنشيط خ متشجرة
CD206	MRC1; MMR	DC	Pattern recognition receptor also known as macrophage mannose receptor, involved in innate defense	ب ت ٢٠٦ خ متشجرة مستقبل نمط متكرر مرتبط بالمناعة الطبيعية
CD207	Langerin	(DC)	C-type lectin with mannose binding specificity only expressed by Langerhans cells	ب ت ٢٠٦ خ متشجرة ليكتين للارتباط بمنان يوجد على خ لانقرهانز
CD208	DC-LAMP	DC	Lysosomal-associated membrane protein 3, function unknown	ب ت ٢٠٨ خ متشجرة غير معروف
CD209	DC-SIGN	DC	Dendritic cell-specific ICAM3-grabbing nonintegrin, binding unknown	ب ت ٢٠٩ خ متشجرة غير معروف
CDw210	IL-10 R	Many cell types	Receptor for IL-10, mediates biologic effect of Il-10	ب ت ٢١٠ عدة خلايا مستقبل م خ ١٠

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD212	IL-12 R	Many cell types	Low affinity IL-12 receptor, co-expression with IL12RB2 forms high affinity IL-12 binding	ب ت ٢١٢ عدة خلايا مستقبل م خ -١٢
CD213a1	IL-13 R α 1	Many cell types	Part of the IL-13 and IL-4 receptor complexes, necessary component for signal transduction by these cytokines	ب ت ١١٢١٣ عدة خلايا جزء من مستقبل م ح -١٣ و م خ -٤
CD213a2	IL-13 R α 2	Many cell types	Binds IL-13 with high affinity, lacks cytoplasmic domain	ب ت ٢١٢١٣ عدة خلايا يرتبط ب حخ- ١٣
CDw217	IL-17 R	Many cell types	IL-17 receptor, mediates biologic activity of IL-17	ب ت ٢١٧ عدة خلايا مستقبل م خ -١٧
CD220	Insulin R	Many cell types	Insulin receptor	ب ت ٢٢٠ عدة خلايا مستقبل إنسولين

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD221	IGF1 R	Many cell types	High affinity insulin-like growth factor receptor, functions as anti-apoptotic agent	ب ت ٢٢١ عدة خلايا عامل مثبط لموت الخلايا المبرمج
CD222	Mannose-6-phosphatase/IGF2 R	Many cell types	Receptor for insulin-like growth factor II (IGF-II) and other mannose-6-phosphatase containing proteins, internalizes ligands and directs them towards lysosomes	ب ت ٢٢٢ عدة خلايا مسيقبل عامل مشابه الإنسولين يوجه الى الأيسوسوم
CD223	LAG-3	T*, NK	Associates with MHC class II expressed by macrophages and dendritic cells, binds MHC class II better than CD4, appears to be involved in cellular activation	ب ت ٢٢٣ خ ت وخ طق مرتبط مع ب ت ١١ مرتبط بتنشيط الخلايا

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD224	GGT; EC2.3.2.2	Many cell types	Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) and ectoenzyme involved in the degradation and neo-synthesis of glutathione	ب ت ٢٢٤ عدة خلايا تكوين قلوتا ثيون
CD225	Leu13	Many cell types	Unknown	ب ت ٢٢٥ عدة خلايا غيرمعروف
CD226	DNAM-1; PTA1; TLiSA1	NK, P, M, (T)	Activation-induced surface glycoprotein, may be involved in the generation of CTL	ب ت ٢٢٦ خ ط ق، خ و ن تنشيط الخلايا الفاتكة
CD227	MUC1	Many cell types	Large cell surface mucin glycoprotein, may be involved in modulation of cell adhesion	ب ت ٢٢٧ عدة خلايا تعديل التصاق الخلايا
CD228	melanotransferrin	Many cell types	Iron binding molecule, function unknown	ب ت ٢٢٨ عدة خلايا جزىء يرتبط بالحديد

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD229	Ly9	T	Unknown	ب ت ٢٢٩ خ ت غير معروف
CD230	Prion protein	Many cell types	Major prion protein, membrane glycosylphosphatidylinositol-anchored glycoprotein, mutation in this gene associated with Creutzfeldt-Jacob disease, Huntington disease-like 1, and kuru	ب ت ٢٣٠ عدة خلايا بروتين بريون مرتبط بمرض كروتز-جاكوب و مرض كورو
CD231	TALLA-1.A-15	Many cell types	Unknown	ب ت ٢٣١ عدة خلايا غير معروف
CD232	VESP R	Many cell types	Unknown	ب ت ٢٣٢ عدة خلايا غير معروف
CD233	Diego blood group	EC	Erythrocyte membrane protein that functions as an anion exchanger	ب ت ٢٣٣ خ حمراء مبدل أيونات على الكرويات الحمراء

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD234	Duffy antigen	EC	Erythrocyte membrane acidic glycoprotein that carries determinants of the Duffy blood group, also a receptor for Plasmodium vivax the human malarial parasite	ب ت ٢٣٤ خ حمراء محدد فصيلة دافى مستقبل طفيل الملاريا
CD235a	Glycophorin A	EC	Erythrocyte membrane glycophorins A and B that carry determinants for the M or N and S or s blood groups	ب ت ٢٣٥أ خ حمراء محدد فصائل الدم م و ن
CD235b	Glycophorin B	EC	Erythrocyte membrane glycophorins A and B that carry determinants for the M or N and S or s blood groups, additional variants result from recombination	ب ت ٢٣٥ب خ حمراء محدد فصائل الدم م و ن
CD235ab	Glycophorin A/B crossreactive mabs	EC	Erythrocyte membrane glycophorins A and B that carry determinants for the M or N and S or s blood groups	ب ت ٢٣٥أب خ حمراء محدد فصائل الدم م و ن

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التي تظهر عليها ووظيفتها
CD236	Glycophorin C/D	EC	Unknown	ب ت ٢٣٦ خ حمراء غير معروف
CD236R	Glycophorin C	EC	Erythrocyte membrane glycophorin C that play an important role in regulating the mechanical stability of erythrocytes	ب ت ٢٣٦ ر خ حمراء غشاء كلايكوبروتين يثبت الخلايا لحمراء
CD238	Kell	EC	Kell blood group antigen, type II transmembrane glycoprotein	ب ت ٢٣٨ خ حمراء مستضد فصيلة كيل
CD239	B-CAM	EC	Lutheran blood group antigen	ب ت ٢٣٩ خ حمراء مستضد ف لوثيران
CD240CE	Rh30CE	EC	Rh blood group C antigen, Rh blood group antigens Evans	ب ت ٢٤٠ج خ حمراء مستضدعامل ريص
CD240D	Rh30D	EC	Rh blood group D antigen, alternative splicing results in two isoforms	ب ت ٢٤٠د خ حمراء مستضدعامل ريص

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD240DCE	Rh30D/CE crossreactive mabs	EC		ب ت ٢٤٠ دس خ حمراء
CD241	RhAg	EC	Rhesus blood group-associated glycoprotein	ب ت ٢٤١ خ حمراء بروتين فصيل الريص
CD242	ICAM-4	EC	Intracellular adhesion molecule (ICAM)-4, binds to LFA-1 (CD11a)	ب ت ٢٤٢ خ حمراء جزئ لاصق ب ت ١١
CD243	MDR-1	SC	Member of ATP-binding cassette transporter family, protein is an ATP-dependent efflux pump for xenobiotic compounds, protein also functions as transporter in the blood-brain barrier	ب ت ٢٤٣ خ جذعيه ناقل ات ب بروتين بين حاجز الدم و الجهاز العصبي

(تابع الملحق ب)

Antigen	Alternate names الاسم البديل	Expressed by تظهر على	Function الوظيفة	باقة التميز والخلايا التى تظهر عليها ووظيفتها
CD244	2B4; NAIL; p38	NK, (T, M, Bas)	Surface glycoprotein, engagement with its ligand CD48 enhances NK cytokine production and cytolytic function	ب ت ٢٤٤ خ ط ق، خ ت، خ ب رابط ب ت ٤٨ يحفز نشاط خ ط ق
CD245	p220/240	T	Unknown	ب ت ٢٤٥ خ ت غير معروف
CD246	Anaplastic lymphoma kinase	T	Anaplastic lymphoma kinase resulting from the 2;5 chromosomal translocation creating a fusion gene that is oncogenic	ب ت ٢٤٦ خ ت كاينيز يعدل الصبغة الوراثية و ينتج عامل مسرطن
CD247	ζchain	T	TCR signal transduction	ب ت ٢٤٧ خ ت نقل إشارة مستقبل خ ت

T cell (T), B cell (B), dendritic cell (DC), basophils (Bas), Leukocytes (Leu), Lymphocytes (L), intraepithelial lymphocytes (IEL), eosinophils (Eos), macrophage/ monocyte (M), mast cells (Mas), myeloid cells (My), epithelial cells (Epi), polymorphonuclear cell (PMN), granulocyte(s) (G), stem or progenitor cells (SC), NK cells (NK) erythoid cells (EC), endothelial cells (End), platelets (P), plasma cells (PC), and thymocytes (Thy). Parenthesis (cellular subset), activated cells (*), low density (tilde ~), precursor (p), expression absent on (-).

α β_α β χ δ γ λ

الاختصارات المستخدمة : خ ت = خلايا ت / خ ب = خلايا ب / خ ل = خلايا ليمفاوية / خ ج = خلايا جدارية / خ ط ق = خلايا طبيعية قاتلة / خ و ن = خلايا وحيدة النواة / خ م = خلايا محببة / خ ح = خلايا حمضية / خ ظ = خلايا ظهارية / خ د = خلايا بدينة / خ جذعية = خلايا جذعية / خ حمراء = خلايا حمراء / ب ت = باقة تميز / م ح =/ مستحث خلايا / ص د = صفائح دموية / خ ش = خلايا متشجرة / خ و = خلايا توتية / خ بل = خلايا بلازمية /

الملحق (ج)

المحركات الكيميائية، مستحثات الخلايا ومستقبلاتها

• مصطلح مستحثات الخلايا

مستحثات الخلايا (م خ) (IL) عبارة عن جزيئات ذائبة في الدم ويتم إنتاجها بواسطة الخلايا المناعية المنشطة وتقوم بوظيفة التواصل بين الخلايا المختلفة لتنشيطها أو تثبيطها وهي شبيه للهرمونات في جهاز الغدد الصماء. ونسبة للوظائف المختلفة التي تقوم بها هذه المستحثات فقد أعطيت أرقام (م خ – ١، م خ – C و IL-2 و IL-1)و هذه المستحثات ترتبط بمستقبلات على الخلايا المقابلة ومن ثم تقوم بنشاطها.

ومن الوظائف المتعددة التي تقوم بها المستحثات:

١ – نقل إشارة تنشيط الخلايا.

٢ – نقل إشارة تثبيط الخلايا.

٣– تكاثر الخلايا.

٤ – إحداث التهاب.

٥ – تنشيط بعضها أو إبطال مفعول بعضها.

ويمكن قياس هذه المستحثات في الدم أو داخل الخلايا التي تقوم بإنتاجها.

• مصطلح المحركات الكيميائية (Chemokines)

المحركات الكيميائية عبارة عن مركبات من البيتايدات تقوم بوظيفة جذب الخلايا من الدم إلى داخل الأنسجة أو العقد الليمفاوية. ونظراً لاختلاف تركيبها ووظائفها فقد أعطيت أرقام (CCL-I-CCL7) وأيضاً تعمل بواسطة ارتباطها بمستقبلات على الأنسجة المقابلة، فعلى سبيل المثال بعض هذه المحركات تجذب كريات الدم البيضاء من الدم إلى داخل الأنسجة حيث يوجد التهاب ميكروبي وبعضها يقوم بوظيفة جذب الخلايا الليمفاوية إلى داخل العقد الليمفاوية حيث يتم التصاقها بالخلايا المقدمة للمستصدات.

المحركات الكيميائية، مستحثات الخلايا ومستقبلاتها

مستحثات الخلايا	المصدر الخلوي	الخلايا والأنسجة المستهدفة	الوظائف (المستقبل)
م.خ-١ أ	ون، ب	ت، ب، ون خ د وأخرى	تنشيط الخلايا البيضاء زيادة التصاق الخلايا الداخلية المستقبل [ب. ت١٢١أ (أو) ب ت١٢١ ب]
م.خ-١ ب	ون. ب	ت، ب، ون، خ د	(مثل وظائف م.خ-١ أ)
م.خ-٢	ت	ت، ب، خ ط ق، ون	تكاثر خلايا «ت»، تنظيم [ب. ت١٢٢/ ب. ت ٢٥]
م.خ-٣	ت، خ ب، خ ح، ح ط ق خ د	خ م Ery.	تكاثر وتطور .... [ب. ت١٢٣/ ب. ت١٣١]
م.خ-٤	خ ب، ت، و ن	ب، ت، خ د	تطور خلايا «ت٢» وخلايا «ب» [ب. ت١٢٤/ ب. ت ١٢٤]
م.خ-٥	خ ب، ت، خ ح	خ ح، ب	نمو وتطور خلايا ب والخلايا الحمضية [ب. ت١٢٥/ ب. ت١٣١]
م.خ-٦	ت، ب، ون، خلايا حمضية، خ د	ت، ب وأخرى	.............، تطور ونمو والتهاب [ب. ت١٢٦/ ب. ت١٣٠]

تابع الملحق (ج) .

مستحثات الخلايا	المصدر الخلوي	الخلايا والأنسجة المستهدفة	الوظائف (المستقبل)
م. خ-٧	نسيج النخاع العظمي ونسيج الغدة التوتية	ب. ت	تطور خلايا «ب»، خلايا «ت» تحفيز مستحثات الالتهاب [ب. ت١٢٧/ ب. ت١٣٢]
م. خ-٨	ون، ل وأخرى	خ م ن، خ ق، ل	جاذب خلايا كيميائي [ب. ت. ١٢٨]
م. خ-٩	خلايا «ت٢»	ت، ب.	تنشيط إنتاج قلوبينات مناعية «م» و«ج» و«ي»
م. خ-١٠	خلايا «ت٨»، ت خلايا «ت م٢». ون	ت، ب، خ ب ون	تثبيط الإنترفيرون قاما، عامل نخر السرطان م. خ-٢ بخلايا «ت المساعدة١» فرط تحسس متأخر. تحفيز خلايا «ت المساعدة ٢» [ب. ت٢١٠]
م. خ-١١		أنسجة النخاع العظمي	تكوين خلايا العظام
م. خ-١٢	خ ش، ب، ت	ت، خ ط ق.	تحفيز إنتاج إنترفيرون قاما وعامل نخر السرطان بخلايا «ت» وخ ط ق. تثبيط إنتاج م. خ١٠ [ب. ت٢١٢]

تابع الملحق (ج).

مستحثات الخلايا	المصدر الخلوي	الخلايا والأنسجة المستهدفة	الوظائف (المستقبل)
م.خ-١٣	ت م٢، خ ب، خ ط ق.	ت م٢، ب، ون.	محفز ت م٢، يثبط إنتاج م خ-١ م.خ-٦، م.ج-٨، م ج-١٠، م ج-١٢
م.خ-١٤	ت	ب	يحفز التكاثر ويمنع إفراز القلوبينات المناعية.
م.خ-١٥	و ن، خ ظ	ت، ب	التكاثر.
م.خ-١٦	خ ح، ت٨	ت٤.	جاذب كيميائي لخلايا «ت٤».
م.خ-١٧	(ت)	خ ط، خ د وأخرى	تحفيز تكوين خلايا العظام وبناء الأوعية الدموية.
م.خ-١٨	ون.	م ت١، خ ط ق.	تحفيز إنتاج إنترفيرون قاما وتنشيط خ ط ق.
م.خ-١٩	ون.	ون، ب	يتم إنتاجه باستجابة لمادة (LPS) يشبه م. خ-١٠. يمنع تقديم المستضد.
م.خ-٢٠	خلايا الكيراتين	خلايا الكيراتين	عامل نمو ذاتي.
م.خ-٢١	ت،خ ب	ت، ب، خ ب، خ ح.	عامل تفاعل حاد لمادة (LPS)
م.خ-٢٢	ت.	ت م٢، وأخرى	يثبط إنتاج م.خ-٤

تابع الملحق (ج) .

مستحثات الخلايا	المصدر الخلوي	الخلايا والأنسجة المستهدفة	الوظائف (المستقبل)
م.خ-٢٣	و ف.	(ت)	ينشط إشارة تنشي الخلايا، يتحد مع الوحدة (بي٤٠) في م. خ-١٢
م.خ-٢٤	خلايا الميلانين وأخرى	ون وأخرى	يثبط نمو الخلايا السرطانية ويحفز موت الخلايا المبرمج.
م.خ-٢٥	خ ب	غير (ت)	يحفز تمحور خلايا ت م٢.
م.خ-٢٦	(ت) خ ط ق.	غير معروف	غير معروف.
م.خ-٢٧	ون	ت ٤.	ينشط التكاثر.
م.خ-٢٨	ون وأخرى.	غير معروف	يقي من العدوى الفيروسية.

ملحوظة: مستحثات الخلايا: (م.خ)

خلايا وحيدة النواة : (ون)

خلايا «ب»:(ب)

خلايا «ت» :(ت)

خلايا طبيعية قاتلة :(خ.ط.ق)

خلايا بلعمية كبيره :(خ.ب.ك)

خلايا حمضية : (خ.ح)

مجموعة المحركات الكيميائية

		الاسم البديل	مستقبل المحرك الكيميائي
مجموعة سي سي	سي سي ل١.	١ - ٣٠٩	سي سي ر٨.
	سي سي ل٢.	إم. سي. بي١، م. سي. أ. ف	سي سي ر٢.
	سي سي ل٣.	إم. أي. بي-١، ل د٧٨	سي سي ر١ و٥
	سي سي ل٤.	إم. أي. بي-١	سي أي ر٥.
	سي سي ل٥.	رانتس	سي سي ر١ و٣ و٥.
	سي سي ل٦.	غير معروف	غر معروف
	سي سي ل٧.	إم. سي. بي-٣	سي سي ر١ و٢ و٣
	سي سي ل٨.	إم. سي. بي-٢	سي سي ر٣.
	سي سي ل٩.	غير معروف.	غير معروف.
	سي سي ل١٠.	غير معروف	غير معروف.
	سي سي ل١١.	إكسوتوكسين	سي سي ر٣.
	سي سي ل١٢.	غير معروف	سي سي ر٢.
	سي سي ل١٣.	إم. سي. بي-٤	سي سي ر٢ و٣.
	سي سي ل١٤.	إتش. سي. سي-١	سي سي ر١.
	سي سي ل١٥.	إتش. سي. سي-٢	سي سي ر١ و٣.
	سي سي ل١٦.	إتش. سي. سي-٤	سي سي ر١.
	سي سي ل١٧.	تارك	سي سي ر٤.
	سي سي ل١٨.	أماك-١	غير معروف.

تابع مجموعة المحركات الكيميائية

		الاسم البديل	مستقبل المحرك الكيميائي
	سي سي ل١٩.	إم. أي. بي-٣	سي سي ر٧.
	سي سي ل٢٠.	إم. أي. بي-٣، لارك	سي سي ر٦.
	سي سي ل٢١.	٦ سي كاين، إس. ل. سي	سي سي ر٧.
	سي سي ل٢٢.	إم. دي. سي، إس. بي. سي. بي-١	سي سي ر٤.
	سي سي ل٢٣.	إم. بي. أي. إف-١	سي سي ر١.
	سي سي ل٢٤.	إم. بي. أي. إف-٢، إيوتاكسين.	سي سي ر٣.
	سي سي ل٢٥.	تيك.	سي سي ر٩.
	سي سي ل٢٦.	إيوتاكسين-٣	سي سي ر٣.
	سي سي ل٢٧.	تاك، إلك	سي سي ر١٠.

مجموعة المحركات الكميائية

مجموعة سي إكس) (سي	المصدر الخلوي	الخلايا والأنسجة المستهدفة	الوظائف (المستقبل)
(سي Xسي)	سي X سي ل١.	جي. أر، أو ألفا إم. سي. إس أ (ألفا)	سي x سي ر١ و٢.
	سي X سي ل٢.	جي. أر. أو (بيتا)	سيx سي ر٢.
	سي X سي ل٣.	جي. أر. أو (قاما) إم. جي. إس. أ (قاما)	سيx سي ر٢.

تابع مجموعة المحركات الكيميائية

	سي x سي ل٤.	بي. إف٤	غير معروف
	سي x سي ل٥.	إينا-٧٨	سي x سي ر٢.
	سي x سي ل٦.	جي. سي. بي-٢	سي x سي ر١ و٢.
	سي x سي ل٧.	ناب-٢	سيx سي ر٢.
	سي x سي ل٨.	م. خ-٨	سيx سي ر١ و٢.
	سي x سي ل٩.	ميق	سيx سي ر٣.
	سي x سي ل١٠.	أي. بي-١٠	سيx سي ر٣.
	سي x سي ل١١.	١- تاك	سيx سي ر٣.
	سي x .سي ل١٢	إس. دي. إف-١ (ألفا) إس. دي .إف-١ (بيتا)	سيx سي ر٤.
	سي x سي ل١٣.	بي. إل. سي، بي. سي. أ-١	سيx سي ر٥.
	سي x سي ل١٤.	براك، بولكاين	غير معروف.

مجموعة المحركات الكيميائية

المجموعة	الرابط	الإسم البديل	المستقبل
مجموعة سيx سي	سيx سي ل١٥.	غير معروف	غير معروف
مجموعة سي.	x سي ل١.	ليمفوتاكتين	x سي ر١.
	x س ل٢.	إس. سي. إم-١	x سي ر١.
مجموعة (سي x ٣ x)	سيx ٣ س ل١.	فراكتلكاين	سيx ٣ سي ر.

الملحق (د)

إجابات أسئلة المراجعة

الفصل الأول

١- الإجابة (ج) الجهاز المناعي معقد ويحتوي على تفاعلات بين عدة خلايا مختلفة وجزيئات. ويعنى أساساً بالدفاع عن الجسم ويستخدم آليات تستخدمها عدة ميكروبات بعضها بسيط جداً. ويجب أن يتعرف على «الذات» و»غيرالذات».

٢- الإجابة (أ) يستخدم الإنسان استجابات مناعية طبيعية ومكتسبة للدفاع. الاستجابات المكتسبة محددة. كلا نوعي الاستجابات الدفاعية يواجه الميكروبات وكلاهما يستخدم خلايا أو مواد ذائبة.

٣- الإجابة (ب) أكبر احتمال أن هذا المريض يشكو من قصور في المناعة. هذه الحالة ربما تنتج من عدة أنواع مختلفة من القصور في الجهاز المناعي. الجهاز المناعي لديه لا يهاجم أنسجة وخلايا الجسم، لأن هنالك عدة أنواع من الالتهابات الممرضة، فمن غير المتوقع أن تكون لمهنة المريض أو تفاعله ضد المضادات الحيوية علاقة من غير وجود أدلة واضحة.

٤- الإجابة (ج) فقد الجهاز المناعي لدى هذه المريضة واحدة أو عدة آليات تستخدم لمنع التفاعل ضد أنسجة "الذات"، لأن الحالة تتضمن إنتاج أجسام مضادة فقصور في خلايا "ب" غير متوقع، لأن الحالة لا تحتوي على التهابات ممرضة فلا يوجد سبب للاشتباه في قصور المناعة الطبيعية. إذا كان الهجوم المناعي موجهاً ضد غدة درقية

"غريبة" فسيكون هجوم ضد أنسجة من "غير الذات" وليست ضد الذات فبذلك لا يكون مرضاً مناعيًا ذاتيًا.

٥- الإجابة (ب) الهابتينات غير قادرة على إحداث استجابات مناعية ضدها. ولكن عند ارتباطها بمستضد فيمكنها إحداث استجابة مناعية ضدها. الهابتينات عموماً مواد صغيرة وبسيطة في تركيبها وغالباً ما تكون ذات قابلية عالية للتفاعل والارتباط بجزيئات أخرى.

٦- الإجابة (د) مستقبلات النمط المتكرر تتعرف على مركبات مرتبطة بالميكروبات ولا توجد في الخلايا البشرية. في بعض الأحيان ربما تتعرف على جزيئات من خلايا بشرية تأثرت بالتهاب ميكروب أو عوامل مؤثرة أخرى.

٧- الإجابة (ب) تستخدم مستقبلات منع القتل على الخلايا الطبيعية القاتلة لتحديد ما إذا كانت الخلايا المستهدفة تحمل الأنواع والكميات الكافية من جزيئات مركب التوافق النسيجي I. وجود جزيئات من هذا المركب (م. ت. ن I) غير الطبيعية تعني أن الخلية التي تحملها جاءت على مصدر غريب ووجود كميات أقل من المعدل الطبيعي تعني أن الخلية مصابة بميكروب ممرض أو أنها غير طبيعية.

٨- الإجابة (د) تكون الاستجابات المكتسبة مستقبلات عن طريق إعادة ترتيب الحمض النووي (د. ن. أ). بعضها يتعرف ويرتبط بجزيئات من "الذات" وبعضها يتعرف ويرتبط بجزيئات من "غير الذات".

٩- الإجابة (أ) القلوبينات المناعية ومستقبلات أخرى تتعرف على جزيئات المستضد وارتباطها يؤدي لحدوث إشارات مناعية.

١٠-الإجابة(أ) المستضدات تختلف عن الهابتينات التي لا تظهر خصائص المستضد كما هو معروف. تتكون المستضدات من عدة أشكال ولكنها عموماً كلما كانت كبيرة في شكلها ومعتدة في تركيبها كلما كانت أكثر قوة في إحداث استجابات مناعية.

١١-الإجابة (ج) يتم التعرف على المواد المتحملة بالجهاز المناعي ولكنها تؤدي لضعف تدريجي في قوة الاستجابة عند إعادة التعرض لها. هذه الاستجابات الضعيفة تكون موجهة لجزيئاتها ولكن ليست لجزيئات المستضد.

الفصل الثاني

١ - الإجابة (ب) بالرغم من الاختلاف في شكل الخلايا القاعدية والخلايا البدينة إلا أن مصدرها التكويني واحد. الحبيبات السايتوبلازمية غنية بالأمينات القابضة للأوعية الدموية وتأخذ الصبغات القاعدية وهي تختلف تماماً من الحبيبات في الخلايا الحمضية والخلايا المحايدة. لا تحتوي الخلايا الليمفاوية على حبيبات.

٢ - الإجابة (ب) الطحال أكبر عضو ليمفاوي في الجسم. تزداد الغدة التوتية في حجمها خلال فترة تطور الجنين والفترة الأولى بعد الولادة ومن ثم تضمحل في حجمها تدريجياً حتى فترة البلوغ. العقد الليمفاوية وأنسجة بايررز حجمها صغير.

٣- الإجابة (ب) خلايا "ب" هي المصدر للخلايا البلازمية التي تفرز الأجسام المضادة. خلايا "ت" والخلايا الطبيعية القاتلة ومصادرها لا تنتج قلوبينات مناعية.

٤ - الإجابة (أ) الخلايا الطبيعية القاتلة ترصد خلايا الجسم لظهور جزيئات مركب التوافق النسيجي. التغيير في كثافة هذه الجزيئات على سطح الخلايا يؤدي لتحطيمها. هذا المسار لا يعتمد على المستضدات الغريبة أو خلايا "ت٤" أو خلايا "ت٨" ولا يتضمن مادة الهستامين.

٥- الإجابة (ج) خلايا "ت" وخلايا "ب" متساويتان في الحجم وفي كلتيهما لا يحتوي السايتوبلازم على حبيبات والنواة فيهما كبيرة وغير مفصصة. الطريقة الوحيدة للتفريق بينهما تكون عن طريق اختبار جزيئات سطحية مثل القلوبينات المناعية وباقة التميز٣ (ب. ت٣).

٦ - الإجابة (ب) تسمم الخلايا الخلوي المعتمد على الأجسام المضادة يعتمد على الخلايا الطبيعية القاتلة. خلايا «ت» والخلايا المحايدة لها طرق أخرى للتعرف على الميكروبات أو الطفيليات وتحطيمها. الخلايا البدينة تحمل مستقبلات للجزء الثابت من القلوبين المناعي الأرجي «ي» غير المرتبط.

٧- الإجابة (ب) حساسية الأنف من الأمراض الشائعة تشمل المسببات حبوب لقاح الأشجار والحشائش والفطريات وعثة الغبار المنزلى ووبر الحيوانات. المريض لديه

أعراض تدل على حساسية بالأنف بسبب وبر القطط. المستضد (وبر القطط) مصحوباً بالقلوبين المناعي الأرجي "ي" ومستحثات الخلايا تنشط الخلايا البدينة. ويؤدي إفراز الحبيبات من الخلايا البدينة، والتي تحتوي على أمينات قابضة للأوعية الدموية، إلى ظهور أعراض الحساسية.

الفصل الثالث

١- الإجابة (ب) يرتبط اللاكتين بسكريات المنان. عديد السكريات الدهني والبنسلين وبروتين المتممة الثالث (م٣) لا يتم التعرف عليها بواسطة اللاكتين.

٢- الإجابة (ج) أهم المواد التي يتم إنتاجها عند تنشيط المتممة بالمسارات المختلفة هو إنتاج الإنزيم المحول لبروتين المتممة الخامس (م٥). فهذا الإنزيم يبدأ تكوين المركب المهاجم للأغشية ويوفر البروتين الثالث (م٣ ب) الذي يعمل كمحفز للبلعمة كما يساعد على دفع المسار البديل. لا يتم إنتاج المركب المهاجم للأغشية ضمن مكونات المسار البديل أو مسار اللاكتين ولا يتم كذلك إنتاج العوامل "هـ" و"أ". لا يتم إنتاج بروتين المتممة الرابع (م٤ ب) من خلال المسار البديل.

٣- الإجابة(ب) بروتين المتممة الثالث (م٣ ب) عامل قوى في تحفيز البلعمة. لا يعمل هذا البروتين لوحده كإنزيم محول للبروتين الخامس (م٥) ولكنه يشارك في تكوين الإنزيم المحول للبروتين الخامس (م٥) والذي يساعد بدوره في تكوين المركب المهاجم للأغشية. بروتين المتممة الثالث (م٣ أ) وليست (م٣ ب) يؤدي لإفراز الحبيبات من الخلاي البدينة.

٤- الإجابة (ج) تكوين المركب المهاجم للأغشية على سطح الميكروبات يؤدي لتحللها وذلك بسبب إحداث ثقوب على سطحها. انشطار بروتين المتممة الثالث (م٣) خطوة مبكرة لتكوين المركب المهاجم للأغشية ولكنها لا تتبعه مباشرة. المركب المهاجم للأغشية لا يؤدي لتحفيز البلعمة أو إلى ارتفاع درجة حرارة الجسم.

٥- الإجابة (ج) الخلايا الطبيعية القاتلة يمكنها أن تتعرف مباشرة على الخلايا المصابة بالفيروسات وتحطمها. الخلايا البدينة والخلايا القاعدية وبروتينات المتممة لا يمكنها القيام بذلك.

٦- الإجابة (ج) الإنترفيرون "الفا" و"بيتا" تحفز الخلايا المجاورة لتزداد مقاومتها للالتهاب الفيروسي وتحفز الخلايا الطبيعية القاتلة. الإجابات الأخرى غير صحيحة لأنها لا تفي بأي وظائف. بالإضافة إلى ذلك فإن إنتاج الإنترفيرون "ألفا" و"بيتا" يمكن أن يصدر من كل الخلايا في حالة إصابتها بالتهاب فيروسي. الإنترفيرون "قاما" ومستحث الخلايا ١٢ ومستحث الخلايا ٢ ومستقبل مستحث الخلايا ٢ والقلوبينات المناعية يتم إنتاجها بعدد محدد من الخلايا.

٧- الإجابة (د) في الإنسان، مستقبل تنشيط القتل في الخلايا الطبيعية القاتلة وهو (ن ت ج٢ د) (nkg2d) يرتبط بالمستقبلت ميك أ وميك ب (MICA, MICB) عندما يتم إظهارهم على الخلايا المصابة. لا توجد على الخلايا الطبيعية القاتلة مستقبلات لخلايا "ت" أو مستحث الخلايا ٢ أو باقة التميز ٤٠ (ب. ت ٤٠). المستقبلات المثبطة للقتل (KIRs) لها أثر معاكس وتمنع الخلايا الطبيعية القاتلة من مهاجمة وقتل الخلايا.

٨- الإجابة (هـ) مستقبلات تثبيط القتل على الخلايا الطبيعية القاتلة مهيأة للارتباط مع جزيئات مركب التوافق النسيجي I على الخلايا المستهدفة. إذا كان الارتباط كافٍ فإن الخلايا الطبيعية القاتلة لا تحطم الخلايا المستهدفة. لا توجد مستقبلات لخلايا «ت» أو مستحث الخلايا ٢ أو باقة التميز ٤٠ (ب. ت. ٤٠) أو مستقبلات تنشيط القتل (KAR) مثل (ن ك ج٢ د) لها أثر معاكس فهي تنشط الخلايا الطبيعية القاتلة لقتل الخلايا المصابة.

٩- الإجابة (أ) ارتباط مستقبلات تول الشبيهة تنشط الخلايا البلعمية. ولكنها لا تؤدي إلى موت مبرمج. الخلايا البلعمية لا تنتج باقة التميز٣ (ب. ت٣)، مستحث الخلايا- ٢ مستقبل مستحث الخلايا- ٢ أو المركب المهاجم للأغشية.

١٠- الإجابة (د) البروتين المتفاعل سي (CRP) يعمل كمحفز جيد عند ارتباطه بمادة الفوسفوكولين على الخلايا الميكروبية. هذا البروتين لا يعمل كإنزيم أو مستقبل أو مستحث خلايا أو أدريسين (Address in).

الفصل الرابع

١- الإجابة (هـ) يوجد القلوبين المناعي «م» في شكل أحادي وشكل خماسي ولكنه القلوبين المناعي الوحيد الذي يوجد في الدورة الدموية في شكل خماسي. القلوبين المناعي «أ» يوجد في شكل ثنائي ويلتصق به بروتين إفرازي تنتجه الخلايا الظهارية في الأغشية المخاطية ومن ثم يتم إفرازه على سطح الأغشية المخاطية. القلوبينات المناعية «د» و«ي» و«ج» توجد في شكل أحادي.

٢- الإجابة (د) يبدأ مسار تنشيط المتممة التقليدي بارتباط البروتين الأول (م١-كيو) بالمعاقد المناعية ولاسيما المحتوية على القلوبينات المناعية "ج" و"م". القلوبين المناعي الأرجي "ي" لا ينشط أي مسار في المتممة. بروتين المتممة الثالث "م٣ب" والمستضدات والعاملان "ب" و"بي" من مكونات المسار البديل لتنشيط المتممة. واللاكتين من مكونات مسار اللاكتين لتنشيط المتممة.

٣- الإجابة (أ) يشكل الجزء المتغير في الجسم المضاد موقع ارتباط المستضد إيديوتايب (idiotype). الجزء الثابت من السلسلة الخفيفة والمفصل والجزء الثابت في السلسلة الثقيلة تختلف من الجزء الرابط للمستضد في جزيء الجسم المضاد.

٤- الإجابة (ج) القلوبين المناعي الأرجي "ي" هو القلوبين الوحيد الذي له قابلية الالتصاق بالخلايا، فيرتبط عبر مستقبل الجسم المضاد على سطح الخلايا البدينة والخلايا القاعدية قبل ارتباطه بالمستضدات القلوبينات المناعية الأخرى ترتبط عبر مستقبل الجسم المضاد ولكن بعد ارتباطها بالمستضد.

٥- الإجابة (ب) عامل نخر السرطان (TNF) أحد بروتينات المرحلة الحادة ويعمل على رفع درجة حرارة الجسم. هذا العامل ليس له دور في إحداث تغيير نوعية

القلوبينات المناعية «isotype switching» أو في تحفيز إنتاج مستقبلات مستحث الخلايا ٢ (م خ٢). وبما أن عامل نخر السرطان يمكنه إحداث تلف خلوي ولكنه لا يتوجه ضد الخلايا المصابة بالفيروسات. الارتباط المزدوج للقلبين المناعي «ي» المرتبط على سطح الخلايا يؤدي إلى إفراز الحبيبات من الخلايا البدينة.

٦- الإجابة (أ) الجزيئات اللاصقة تثبت التفاعل بين الخلايا البيضاء. تفاعلات التلازن وتفاعلات الترسيب الكمي تشتمل على تفاعلات بين الأجسام المضادة والمستضدات. ودور الجزيئات اللاصقة في الاستجابات المناعية أساسي، حيث إن الأشخاص الذين لديهم قصور في هذه الجزيئات يكونون عرضة للالتهابات الميكروبية المرضة. الجزيئات الحادية من القلوبين المناعي "م" (ق. م. م) تتحد بواسطة رواب ثنائية السلفايد.

٧- الإجابة (هـ) خلايا الجسم لا تظهر على سطحها كل جزيئات باقات التميز ولكن كل خلية تظهر على سطحها مجموعة من هذه الباقات المختلفة، بالتالي فوجود جزيئات باقات التميز ليس قاصراً على خلايا "ت" وخلايا "ب" كريات الدم الحمراء وكريات الدم البيضاء حيث إن هذا يكون غير صحيح بناء على المعلومة السابقة.

٨- الإجابة (ب) الكيموكاينز مستحثات خلايا جاذبة. وبغض النظر عن قوتهم الجاذبة فهذه المواد ليست جزيئات باقات تميز تعتمد على الكورتيزون كما أنها ليست جزيئات لاصقة. بعض مكونات المتممة مثل (م٣ أ) (م٥ أ) و(م٤ أ) لديهم قوة جاذبة للخلايا ولكنها ليست كيموكاينز. جزيئات المستقبلات المرتبطة عى سطوح الخلايا لا تعمل كمواد جاذبة أو كيموكاينز.

٩- الإجابة (أ) القلوبين المناعي "أ١" يوجد أساساً على سطوح الأغشية المخاطية وفي الإفرازات فوق الحجاب الحاجز. يوجد القلوبين المناعي "أ٢" في الجزء الأسفل من الأمعاء. القلوبين المناعي "ج" والقلوبين لمناعي "ي" لا يعبران الحاجز الظهاري وعادة لا يوجدان في تجويف الفم.

١٠- الإجابة (د) القلوبين المناعي "م" و"ج" المرتبطان بالمستضد يحفزان البلعمة عبر

ارتباط مستقبل القلوبين المناعي على سطح الخلايا البلعمية. القلوبين المناعي "د" مرتبط على سطح خلايا "ب" ولا يوجد في الدورة الدموية بنسبة عالية. منظم القلوبين المناعي "أ" يتم إفرازه على الأغشية المخاطية. القلوبين المناعي الأرجي "ي" مرتبط عبر مستقبل القلوبين المناعي على أسطح الخلايا البدينة والخلايا القاعدية قبل ارتباطها بالمستضد. القلوبينات المناعية "د" و"ي" و"أ" لا تعتبر قلوبينات مناعية محفزة للبلعمة.

١١ - الإجابة (أ) أكثر أنواع القصور المناعي الانتقائي هو قصور القلوبين المناعي "أ". المرض الذي يعانون في قصور القلوبين المناعي "أ" أكثر عرضة لتفاعلات قوية من عمليات نقل الدم. ربما يكون لدى هؤلاء المرضى قلوبينات مناعية من نوعية "ي" أو "ج٤" موجهة ضد القلوبين المناعي "أ" مما قد يؤدي لحدوث صدمة تحسسية. المرضى الذين يعانون من قصور القلوبين "أ" أيضاً معرضون للتفاعل ضد العقاقير مثل عامة الناس.

الفصل الخامس

١- الإجابة (د) الجزيئات الناقلة للمستضد «ج. ن. م» ضرورية لنقل وتحميل ببتيدات المستضد (الذي تم تفكيكه داخل البروتيوسومات) على جزيئات مركب التوافق النسيجي النوع I الذي تم إنتاجه داخل الشبكة الإندوبلازمية (endoplasmic reticulum). الجزيئات الناقلة للمستضد "ج. ن. م" ليس لها دور في تحميل ببتيدات المستضد على جزيئات مركب التوافق النسيجي II، أو في تكوين المستقبلات على سطح خلايا "ت" أو "ب" أو معالجة المستضدات المركبة.

٢- الإجابة (هـ) يتم انتقاء سلبي لخلايا "ب" في النخاع (نقي) العظمي. الغدة التوتية هي المكان الذي يتم فيه الانتقاء السلبي والإيجابي لخلايا "ت". لا يحدث انتقاء سلبي للكريات البيضاء في العقد الليمفاوية أو في الأوعية الدموية أو في الطحال.

٣- الإجابة (ج) بالرغم من أن كلاً من خلايا «ت» و«ب» تمران بمرحلة تحوير في السومات (somatic mutation) إلا أن خلايا «ب» وحدها تمر بمرحلة موافقة دقيقة للارتباط بالمستضد عبر آلية تحوير عالية (hyper mutation) ولا يمكن لخلايا "ت" القيام بذلك. الخلايا

المتشجرة ليس لها مستقبلات مستضدات محددة حتى تقوم بتحوير في السومات.

٤- الإجابة (ب) يحفز إفراز مستحث الخلايا ١٢ (م. خ١٢) من الخلايا المقدمة للمستضدات دفع خلايا "ت" في مسار خلايا "ت" المساعدة ١. مستحثات الخلايا ٤ و٥ و١٠ (م. خ ٤ر٥ر١٠) تؤدي بتطور خلايا "ت" "المساعدة٢"، ويعم عامل نخر السرطان (TNF) كبروتين مرحلة حادة.

٥- الإجابة (هـ) (راق١) و(راق٢) إنزيمات تعمل على إعادة ترتيب الحمض النووي (د. ن. أ) وذلك ضروري لتكوين مستقبلات المستضدات المحددة على خلايا «ت» و«ب». (راق١) و(راق٢) ليس لهما دور في تحميل المستضدات على جزيئات مركب التوافق النسيجي أو في إظهار مستقبلات مستحث الخلايا ٢ (م. خ٢).

٦- الإجابة (ب) خلايا "ت المنشطة تفرز مستحث الخلايا ٢ (م. خ٢) وتظهر على سطحها مستقبلات لمستحث الخلايا ٢ وبذلك تنشط الخلايا نفسها. والخلايا المقدمة للمستضدت والخلايا الطبيعية القاتلة وخلايا "ب والخلايا الظهارية لا تفرز مستحث الخلايا ٢ (م. خ٢).

٧- الإجابة (ب) الببتايدات التي تحمل على جزيئات مركب التوافق النسيجي I يكون مصدرها بروتينات تم تفكيكها بواسطة البروتيوسومات داخل سايتوبلازم الخلية نفسها. المستصدات في الأغذية والميكروبات المحفزة للبلعمة والجزيئات المرتبطة بمستقبلات على سطح الخلايا البلعمية تدخل إلى مسار داخلي في سايتوبلازم الخلية ويتم إظهارها مرتبطة بجزيئات مركب التوافق النسيجي II. مثبطات إنزيم البروتيز (protease) ليس لها علاقة بهذه النشاطات.

٨- الإجابة (د) إنترفيرون "قاما" ينشط الخلايا البلعمية الكبيرة. مستحثات الخلايا ٤ و٢ تنتجها خلايا "ت المساعدة ٢" وخلايا "ت المساعدة ١" على التوالي ولا ينشطان الخلايا البلعمية الكبيرة. مستحث الخلايا ١٢ (م. خ١٢) يتم إنتاجه بواسطة الخلايا البلعمية الكبيرة.

٩- الإجابة (أ) المستضدات التي يتم ابتلاعها تتحلل داخل الحويصلات البلعمية

والببتايدات الناتجة عن ذلك تحمل على جزيئات مركب التوافق النسيجي II، الببتايدات التي يكون مصدرها السايتوبلازم يتم تحميلها على جزيئات مركب التوافق النسيجي I بواسطة جزيئات البروتين الناقل (تاب-١). باقة التميز ٢٤٧ (ب. ت. ٢٤٧) ومثبط إنزيم البروتيز ليس لها علاقة.

١٠- الإجابة (أ) الجزيئات اللاصقة الانتقائية (selectins) على سطح الخلايا الليمفاوية ترتبط بجزيئات الأدريسين (addressins) في الجدار الداخلي للشعيرات الدموية التي تقع في منطقة الالتهابات. لا توجد باقات تميز ٤٠ (ب. ت٤٠) على الجدار الظهاري للأوعية الدموية. القلوبين المناعي "ج" وبروتين المتممة "م٣ ب" لا ترتبط بالجدار الظهاري للأوعية الدموية في الحالات التي لا يوجد مرض. المقابل للبروتين (ل. ف. أ-٣) (LFA-3)هو باقة التميز ٢ (ب. ت٢) على سطح الخلايا الليمفاوية.

١١- الإجابة (ج) تسمم الخلايا المعتمد على الأجسام المضادة والمتواسط بالخلايا (ADCC) تقوم به الخلايا الطبيعية القاتلة مستخدمة مستقبل الجزء الثابت من الجسم المضاد للارتباط بالمستضد المرتبط بالأجسام المضادة على سطح الخلايا المستهدفة. ذلك يؤدي لتحلل الخلايا المصابة بواسطة مادتي البيرفورين والقرانزايم. الخلايا البلعمية الكبيرة المنشطة وخلايا "ب" يمكنها قتل الخلايا المحاطة بالأجسام المضادة ولكن عن طريق البلعمة والحويصلات البلعمية. الخلايا الليمفاوية المسممة (CTL) تحطم الخلايا المستهدفة عن طريق حبيبات البيرفورين والقرانزايم ولكنها لا تتعرف على الأجسام المضادة المرتبطة على سطح الخلية. الخلايا البدينة تتعرف على القلوبين المناعي الأرجي «ي» عن طريق مستقبل القلوبين المناعي على سطحها ولكن هذا القلوبين لا يؤدي لتسمم خلايا معتمد على الأجسام المضادة (ADCC) والخلايا البدينة لا تحتوي على حبيبات بيرفورين أو قرانزايم.

١٢- الإجابة (د) القلوبينات المناعية "ج" هي الوحيدة التي يمكنها عبور حاجز المشيمة إلى الجنين. كل أنواع القلوبينات المناعية الأخرى يتم منعها من العبور انتقائياً، وهذا مريح للجنين حيث إن القلوبين المناعي الأرجي "ي" لا يعبر المشيمة فبذلك لا

يولد الطفل وهو يعاني من أمراض حساسية. القلوبين المناعي "م" في الدورة الدموية في الجنين ينتجه الجنين نفسه، أما القلوبين المناعي "ج" فأغلبيته مصدره الأم. وجود قلوبينات مناعية "م" في الجنين ضد الميكروبات تعني وجود عدوى ميكروبية وهذا يشكل وضع خطير.

١٣- الإجابة (أ) المرضى الذين يعانون من متلازمة فرط القلوبين المناعي "م" لديهم تركيز قليل للقلوبينات المناعية "أ" و"ج" وتركيز عالٍ من القلوبين المناعي "م". المرضى المصابون يكونون من أطفال في شهورهم الأولى ولديهم التهابات في الرئة والأذنين والجيوب الأنفية والحلق. بالإضافة إلى ذلك ربما يعانون من ميكروبات انتهازية. معظم المرضى الذين لديهم قصور في القلوبين لمناعي "أ" يكونون أصحاء. المرضى الذين يعانون من متلازمة الليمفاويات الخالية لديهم تركيز منخفض للقلوبينات المناعية. المرضى الذين يعانون من حالة عديم القلوبينات المناعية المرتبطة بالصبغة الوراثية «X»، وأغلبهم من الذكور الصغار، تظهر عليهم أعراض سريرية بعد الستة أشهر الأولى من العمر مع فقدان كامل للقلوبينات المناعية وتركيز قليل جداً من القلوبين المناعي "م".

الفصل السادس

١- الإجابة (د) الالتهاب المتواسط بالخلايا والمتمثل في فرط التحسس المتأخر أداء فعاله في القضاء على عدوى الفطريات. تتكون أجسام مضادة ولكنها غير فعالة في إزالة العدوى. تنشيط المتممة أيضاً غير فعال.

٢- الإجابة (هـ) الالتهاب الناتج من فرط التحسس المتأخر والقلوبين المناعي الأرجي "ي" يمنع التصاق الدودة الشريطية على جدار الأمعاء. يرتفع تعداد الخلايا البيضاء الحمضية في عدوى الديدان المستديرة ولكن لا ترتفع مع عدوى الديدان الشريطية. خلايا "ت" المسممة والخلايا الطبيعية القاتلة غير فعالة ضد الديدان الشريطية وكذلك التحلل عبر المركب المهاجم للأغشية في جهاز المتممة.

٣- الإجابة (ب) عدم وجود جزيئات مركب التوافق النسيجي I وII على كريات

الدم الحمراء يمنع تقديم مستضدات الميكروبات الموجودة بداخلها. عدم وجود جزيئات مركب التوافق النسيجي يجعل كريات الدم الحمراء غير مرتبة بالنسبة لمستقبلات خلايا «ت». لا تفرز البلازموديوم مستحث الخلايا ١٠ (م. خ ١٠) (كما يفعل فيروس إبستان بار) ولا تحول خضاب الدم إلى مادة سامة أو تغطي نفسها بمستضدات الذات (كما يفعل طفيل البلهارسيا). عدم وجود ب٧ على كريات الدم الحمراء غير هام نظراً لعدم وجود جزيئات مركب التوافق النسيجي I وII.

٤- الإجابة (د) اللقاحات الحية والمروضة عموماً أكثر فعالية. اللقاحات الميتة تفتقد لإمكانية تكرين بروتين في حالة تكاثرها. تحتوي اللقاحات المركبة أو النقية على عدد محدود من المستضدات. تحتوي الببتايدات المصنعة على عدد قليل من المستضدات.

٥- الإجابة (ب) يتم عرض مستضدات الفيروسات على جزيئات مركب التوافق النسيجيI. خلايا "ت٨" تتعرف على الخلايا المصابة وتحطمها. الأجسام المضادة التي تنتج نتيجة للعدوى تكون فعالة في منع الإصابة بنفس الفيروس. الخلايا الطبيعية القاتلة يمكنها تحطيم الخلايا المصابة كجزء من الاستجابة المناعية الطبيعية أما الخلايا البلعمية الكبيرة المنشطة فهي غير مسئولة عن منع الإصابة بنفس الفيروس. الأجسام المضادة المحيدة مسئولة عن منع الإصابة بنفس الفيروس ولكن ليست مسئولة من التخلص من الخلايا المصابة. القلوبين المناعي الأرجي "ي" وتفاعلات فرط التحسس المتأخر لا تقوم بهذه النشطات.

٦- الإجابة (أ) تنشيط خلايا "ت" يحدث أساساً في العقد الليمفاوية. عندما يتم تنشيطها في العقد الليمفاوية تدور داخل الجسم وتتعرف على الخلايا المصابة وتحطمها. لا يتم التنشيط في الأعضاء الليمفاوية المركزية مثل الغدة التوتية والنخاع العظمي. يمكن إعادة تنشيط خلايا "ت" في مواقع الالتهابات ولكن التنشيط الأولي لا يتم في هذه المواقع. خلايا "ت" في (اللامينا بروبريا) (Lamina propria) يتم تنشيطها عادة في العقد الليمفاوية المتواجدة في جدار الجهاز الهضمي (mesenteric) .

٧- الإجابة (ب) الموت المبرمج (apoptosis) يؤدي أيضاً إلى تحطيم الحمض النووي

في الميكروبات المتواجدة داخل الخلايا وبذلك يمنعها من الهروب من الخلايا الميتة وإصابة خلايا سليمة مجاورة. يبدأ الموت المبرمج عندما تلامس خلايا "ت" المسممة الخلايا المصابة فتؤدي لتحطيمها بعدة وسائل. بروتينات المتممة غير مرتبة بهذه التفاعلات. سرعة تحطيم الخلايا بين آلية الموت المبرمج أو التنخر غير هامة.

٨- الإجابة (أ) طفيل البلهارسيا في خلال ساعات من دخوله لجسم المصاب يغطي نفسه بجزيئات مركب التوافق النسيجي وبذلك يتجنب الاستجابات المناعية حيث إنه يعتبر مثل أنسجة "الذات". لا تستخدم الأساليب الأخرى المذكورة. عدة فيروسات تقلل ظهور جزيئات مركب التوافق النسيجي I. فيروس نقص المناعة وفيروس الأنفلونزا ومثال لميكروب تغير المستضدات التي على سطحها. فيروس نقص المناعة يحطم خلايا "ت٤". طفيل الملاريا يتجنب الاستجابات المناعية بتواجده داخل كريات الدم الحمراء.

٩- الإجابة (هـ) إعادة تنشيط خلايا الذاكرة «ب» يؤدي لتكاثرها وحدوث طفرة عالية من السومات (somatic hyper mutation) فتولد في بعض الخلايا مواقع ارتباط قلوبينات مناعية ترتبط بالمستضد بقابلية أكثر أو أقل من الارتباطات السابقة. الخلايا التي تحمل على سطحها قلوبينات مناعية (أجسام مضادة) وترتبط بقوة بالمستضدات تتكاثر بسرعة وتسود الاستجابة المناعية. الاستجابة لا تنتقل من خلايا "ب" على خلايا "ت" وتقدم عمرها ليس له أثر.

١٠- الإجابة (ب) القلوبين المناعي الإفرازي "أ" هذا النوع الوحيد بين القلوبينات المناعية الذي يمكنه العبور من الأوعية الدموية إلى البيئة الخارجية على الأغشية المخاطية. القلوبينات المناعية "أ" و"م" لا يمكنها عبور المشيمة. لا يوجد قلوبين مناعي "ج" ثنائي.

١١- الإجابة (أ) البكتريا التي تتواجد خارج الخلايا تكون في متناول المتممة والأجسام المضادة. ودورهم في تحفيز البلعمة وتحلل البكتريا كافٍ لإزالتها. الاستجابات المناعية المتواسطة بخلايا "ت" (خلايا "ت" المسممة وتفاعل فرط التحسس المتأخر)

تركز على الميكروبات التي تتواجد داخل الخلايا. الوسائط الالتهابية التي تفرزها الخلايا البدينة لا تهاجم الميكروبات.

١٢- الإجابة (ج) البكتريا المتفطرة من نوع الميكروبات الخلوية وتعيش داخل الفيقوسومات (الحويصلات)، وبذلك فإن جزيئات مستضداتها يتم عرضها عبر مسار مركب التوافق النسيجي II وهذا يتطلب تعرف وتفاعل بواسطة خلايا «ت٤». الأجسام المضادة غير فعالة في إزالة الميكروب. بعض الحيان يكون هنالك دور للخلايا المسممة وذلك يحدث عندما تتسرب ببتايدات الميكروب إلى داخل سايتوبلازم الخلية المصابة، في هذه الحالة يكون لتفاعل فرط التحسس المتأخر دور فعال.

١٣- الإجابة (هـ) عدوى الفطريات يتم التحكم فيها وإزالتها عن طريق تفاعلات فرط التحسس المتأخر تتكون أجسام مضادة ولكنها غير فعالة في إزالة الفطريات. وجود عدوى فطرية منتشرة ربما يعني قصور في المناعة الخلوية إذا كان هنالك قصور في خلايا "ت" أو القلوبينات المناعية فذلك لا يؤثر على نمو الفطريات. مض الهيموفيليا ليس له علاقة.

١٤- الإجابة (د) هذا مصل مستخلص. الخلايا غير موجودة سواء إن حياً أو مريضاً أو ميتاً. لا توجد في هذه هندسة جينية.

الفصل السابع

١- الإجابة (ب) «قاما» «سي» هام للاستجابات الخلوية والخلطية لأن عدم إمكانية التفاعل لهذا العدد الكبير من مستحثات الخلايا يؤثر على خلايا «ت» و«ب». مستحث الخلايا ٧ (م. خ٧) هام في المراحل الأولى لتطور خلايا «ت» و«ب». القصور في «بي تي كي»(btk) وباقة التميز ٤٠ (ب. ت٤٠) يؤثر على خلايا «ب» وليست خلايا «ت». القصور في مستضدات الكريات البيضاء البشرية وباقة التميز ٣ (ب. ت٣) يظهر على خلايا «ت».

٢- الإجابة (ج) القصور في وظائف خلايا «ت» يزيد في الخطورة من العدوى

الميكروبية. بروتينات المتممة لا تتأثر. الإجابات أ ود وهـ تعني ارتفاع في الوظائف المناعية لا نقصان.

٣- الإجابة(د) الأجسام المضادة فعالة في إزالة عدوى الميكروبات غير الخلوية. ولكنها غير فعالة في إزالة عدوى البكتريا الخلوية أو الفطريات. نقصان تركيز الأجسام المضادة لا يزيد من تنشيط بروتينات المتممة ولا يلعب دوراً في تفاعلات فرط التحسس المتأخر.

٤- الإجابة (ب) نقصان عامل المتممة الثالث لا يؤدي لزيادة الالتهاب سواء كان ناتجاً من مناعة ذاتية أو خلافها (بما في ذلك الربو الشعبي). فقر الدم ليس له علاقة.

٥- الإجابة (د) المسار البديل (ومسار اللاكتين) لتنشيط المتممة لا يتأثر ويؤدي وظيفته. في هذه المسارات الإنزيم المحول للعامل م٣ وانشطار م٣ يمكن أن يحدث وكذلك يتكون المركب المهاجم للأغشية (ماك).

٦- الإجابة (ب) تكون وظائف خلايا "ب" وخلايا "ت" قاصرة وإن كان يحدث في بعض الحالات أن يكون للقصور تبعات أكثر في إحدى نوعي الخلايا الليمفاوية.

٧- الإجابة (هـ) المضادات الحيوية والقلوبينات المناعية وهرمونات الغدة التوتية يجب أن تعطي بصورة متكررة حتى تستقر حالة القصور المناعي. يكون العزل إجراء إضافي احتياطي للمرضى الذين يتلقون علاج تعويض. إجراء اغتراس لنقي العظام لتعويض الخلايا والأنسجة تعطي فرصة للإصلاح يمكن أن تبقى مدى الحياة.

٨- الإجابة (ب) هذه الحالات غالباً ما تصاحب متلازمة دي جورج لأنها ترتبط باعتلال في الأنسجة الجنينية التي ينشأ منها القوس الثالث والرابع. أيضاً توجد ملامح مميزة في الوجه والفكين. لا توجد في أنواع قصور المناعة الأخرى صفات مصاحبة.

٩- الإجابة (هـ) تورم الأوعية الوراثي (Hereditary angioedma) حالة تحدث نتيجة لقصور الإنزيم المثبط لتنشيط عامل المتممة١ (م١) ويتميز بالتهابات متكررة. وظائف خلايا "ت" و"ب" طبيعية. متلازمة "وسكت الدرخ" والقصور المناعي الحاد المتحد(SCID) تكون مصحوبة باعتلال في خلايا «ت» و»ب». قصور عامل المتممة ٣

(م٣) يؤدي لخفض درجة الالتهابات. قصور المناعة الناتج عن أسباب غذائية يؤدي لانخفاض الاستجابات المناعية.

١٠- الإجابة د) مرض الحبيبات المزمن (CGD) يتميز بعدم القدرة على تحطيم الميكروبات بعد البلعمة وذلك لقصور إنزيمات اللايسوسومز وأيض الأوكسجين. العوامل الأخرى المذكورة تكون طبيعية في مرض الحبيبات المزمن.

الفصل الثامن

١- الإجابة (ب) يؤدي الهستامين إلى تفكك الفواصل بين خلايا الجدار الداخلي في الأوعية الدموية وأيضاً يؤدي لانقباض العضلات الملساء في الأوعية الدموية الدقيقة. يؤدي ذلك إلى زيادة انسياب السوائل من الأوعية الدموية إلى الأنسجة المحيطة.

٢- الإجابة (ج) أنسجة الكلى من المواقع الأولية التي تترسب بها المعاقد المناعية. القلوبينات المناعية "ج" و"م" تنشط المتممة عبر المسار التقليدي وتؤدي لحدوث التهاب. الالتهاب لم يحدث نتيجة القلوبين المناعي الأرجي "ي". المستضدات التي أدت لحدوث الاستجابات المناعية عبارة عن أجزاء من الحمض النووي أو بروتينات صبغات وراثية- وهذه تكون ذائبة وليست مرتبطة بالأغشية (كما يحدث في فرط التحسس من النوع الثاني). والتلف الذي يحدث ليست نتيجة استجابات خلوية كما يحدث في تفاعلات فرط التحسس المتأخر أو الخلايا الليمفاوية المسممة للحلايا.

٣- الإجابة (د) حساسية الملامسة تتواسط بخلايا "ت ٤ " وهي نوع من أنواع فرط التحسس المتأخر اعتماداً على طبيعة المستضد أي أنها فرط تحسس من النوع الرابع ولا تشتمل على قلوبينات مناعية "ج" أو قلوبينات مناعية أرجية أو معاقد مناعية. حساسية الملامسة عبارة عن استجابة مناعية مكتسبة ولا تشتمل على الخلايا الطبيعية القاتلة.

٤- الإجابة (ج) موقع المستضد يحدد موقع الالتهاب وبالتالي يحدد طبيعة الأعراض. فرط التحسس من النوع الأول (متواسط بالقلوبينات المناعية الأرجية) لا يشتمل على تنشيط المتممة أو تنشيط الخلايا الطبيعية القاتلة لأن معظم القلوبينات المناعية الأرجية

التي تنتجها الخلايا البلازمية تلتصق على سطوح الخلايا القاعدية والخلايا البدينة فنادراً ما نجد القلوبينات المناعية الأرجية في المعاقد المناعية. تحتوي المعاقد المناعية في معظم الأحيان على القلوبينات المناعية "ج" و"م".

٥- الإجابة (هـ) مرض الذأب الحمامي يحتوي على مستضدات ذاتية مع وجود تركيز عالٍ من الأجسام المضادة (غالباً من القلوبين المناعي "ج"). تؤدي هذه لحدوث مرض متواسط بالمعاقد المناعية. هذا المرض لا يحدث نتيجة لفرط التحسس المتأخر أو فرط التحسس المباشر المتواسط بالقلوبينات المناعية الأرجية. الأشخاص الذين يعانون من هذا المرض لديهم نقص في المناعة.

٦- الإجابة (د) أكثر المناطق التي تترسب بها المعاقد المناعية هي حبيبات الكلى، أغشية المفاصل، وجدران الأوعية الدموية. المواقع التي لا تحدث فيها ترسبات تضم المخ، الكبد، العيون والعظام.

٧- الإجابة (أ) العامل الروماتيدي هو أجسام مضادة من نوعية القلوبين المناعي "م" موجهة ضد المواقع المكشوفة من جزيئات القلوبين المناعي "ج" المرتبط بالمستضد في الأمراض الروماتيدية. العامل الروماتيدي ليس مستحث خلايا أو جزء من بروتينات المتممة لا يشمل هذا العامل القلوبينات المناعية في نوعية أ أو القلوبينات المناعية الأرجية.

٨- الإجابة (أ) يوفر الأدرينالين رد فعل سريع ومعاكس لآثار الهستامين الذي يؤدي إلى تقلص العضلات الملساء في الشعب الهوائية. هذا الوضع يهدد الحياة ويحتاج لمعالجة سريعة. إزالة التحسس تحتوي على معالجة لفترات طويلة. سد مستقبلات الهستامين إجراء غير صحيح لأن آثاره تكون قد حدثت. يمكن إرجاء علاج الطفح الجلدي حتى تتم معالجة الحالة الطارئة.

٩- الإجابة (أ) ازدياد تركيز مضاد القلوبينات المناعية (عامل الروماتيد) من العلامات البارزة في مرض المفاصل الروماتيدي. المؤشرات الأخرى غير مفيدة في التفريق بين مرض المفاصل الروماتيدي والأمراض الالتهابية الأخرى.

١٠- الإجابة (د) وجود تلف في عدة أعضاء ومواقع (ولاسيما والكلى والمفاصل) تتوافق مع مرض معاقد مناعية شائع (فرط التحسس من النوع الثالث) مثل مرض

الدأب الحمامي. كل هذه مواقع لها قابلية عالية لترسب المعاقد المناعية الطفح ي يتناسق مع وجود فرط تحسس من النوع الأول المباشر، فرط تحسس متأخر وحساسية تلامسية ولكن هذه لا تشمل المفاصل والكلى. وجود فقر دم والطفح ي تتماشى مع وجود فقر دم تحللي متواسط بالعقاقير ولكن هذه أيضاً لا تؤثر على الكلى والمفاصل.

الفصل التاسع

١ - الإجابة (د) وجود مستضد الخلايا البيضاء البشرية «ب٢٧» يرتبط بعدة أنواع من أمراض المفاصل المتفاعل بم في ذلك الالتهاب الفقاري المفصلي.

٢ - الإجابة (ب) التشابه الجزيئي (التفاعل المتقاطع بين مستضدات الميكروبات وجزيئات أنسجة الإنسان) يعتقد أنها تسبب عدة أمراض (على سبيل المثال الحمى الروماتزمية). الالتهابات المتواسطة بالقلوبينات المناعية الأرجية موجهة ضد مستضدات غريبة ولكنها حميدة. التخلص التام من خلايا "ت" التي لها قدرة التفاعل ضد خلايا الذات عن طريق الانتقاء السلبي تمنع حدوث أمراض المناعة الذاتية المتواسطة بخلايا "ت". نفس الأثر يمكن أن يتوقع حدوثه إذا أزيلت الغدة التوتية. ازدياد تعداد الخلايا المثبطة يؤدي لتناقص احتمال حدوث مناعة ذاتية.

٣- الإجابة (ج) يؤدي مرض الذأب الحمامي إلى إنتاج تركيز عالٍ من القلوبينات المناعية "ج" (ق. م. ج) الموجهة ضد جزيئات الصبغة الوراثية (حوامض أمينية وبروتينات). التواجد المستمر لمستضدات "الذات" تؤدي لإنتاج مزيد من الأجسام المضادة الذاتية. وجود المستضدات والأجسام المضادة بنسبة عالية تؤدي لحدوث أمراض متواسطة بالمعاقد المناعية (فرط التحسس النوع الثالث). فرط التحسس المباشر متواسط بالقلوبينات المناعية الأرجية بينما فرط التحسس المتأخر والحساسية التلامسية متواسطة بالخلايا. قصور المناعة يؤدي عموماً إلى نقصان الاستجابات المناعية.

٤ - الإجابة (د) العوامل الروماتيدية أجسام مضادة (قلوبينات مناعية "م") تتعرف وترتبط على أجزاء من القلوبين المناعي "ج" عندما تظهر نتيجة التغييرات التي تحدث

على جسم القلوبين المناعي عند ارتباطه بالمستضدات . م٥ أ ومستحث الخلايا ٤ (م. خ٤) و(م. خ١٠) ليست بأجسام مضادة. القلوبين المناعي الأرجي لا يدخل في هذه التفاعلات والأجسام المضادة التي ترتبط بمستضدات لا توجد على سطح القلوبين المناعي "ج" ليست بعوامل روماتيدية.

٥- الإجابة (هـ) ارتباط مستقبل المستضدات على خلايا "ت" مع عدم وجود إشارة مساعدة والتي ترسلها عادة الخلايا المقدمة للمستضدات تؤدي إلى وقف تنشيط الخلايا. هذه الخلايا التي يتم وقف نشاطها لا تموت ولكنها تصبح غير قادرة على استعادة نشاطها والتطور لتصبح خلايا مؤثرة حتى ولو تفاعلت مع خلايا مقدمة للمستضدات.

٦- الإجابة (ج) ارتباط مادة كيميائية متفاعلة مع جزيئات من الذات تحدث تغيير يجعل جزيئات الذات تبدو كأجسام غريبة. مجرد الارتباط بالأجسام المضادة لا يولد مستضدات جديدة ولا حتى معالجتها بواسطة الخلايا المقدمة للمستضدات أو ظهور مستضدات متخطية، فالمستضدات الجديدة تحدث نتيجة تغيير في المستضدات وليس تغيير في مستقبلات المستضدات. بالإضافة إلى ذلك يجدر أن نتذكر أن مستقبل خلايا "ت" لا تحدث به مرحلة نضوج في قابلية التفاعل.

٧- الإجابة (أ) حوالي ٢٪ إلى ٥٪ من حالات العقم لدى الذكور تحدث نتيجة تعرض الحيوانات المنوية إلى الجهاز المناعي وذلك نتيجة أسباب جراحية أو إصابات لا توجد في الخيارات الأخرى علاقة مع هذا النوع من أمراض المناعة الذاتية.

٨- الإجابة (ب) الخطورة النسبية هو مقارنة نسبة حدوث مرض معين لدى أسخاص يجمعون جين معين (أو عوامل خطرة أخرى) مع نسبة حدوث المرض لدى أشخاص لا يحملون هذا الجين المعين (أو لمعامل عوامل خطورة أخرى) ليس لذلك علاقة بقرابة الدم بين الأشخاص. ليس هذا مقياساً لنسبة حدوث المرض في السكان أو في العوائل.

الفصل العاشر

١-الإجابة (ب) عقار السايكلوسبورين والتاكروليمس يثبطان تكاثر وتنشيط خلايا «ت» وذلك باعتراضهما إنتاج مستحث الخلايا ٢ (م.خ.٢) من الخلايا الليمفاوية ولكنهما لا يؤثران على باقة التميز ٤ (ب.ت.٤) أو معالجة المستضد وتقديمه بواسطة الخلايا البلعمية ولا يؤثران على النخاع العظمي أو ضمور الغدة التوتية وهذا يتم عادة بشكل طبيعي مع تقدم العمر.

٢-الإجابة (د) عقار السايكلوسبورين يثبط تكاثر خلايا (ث) خلايا «ت» التي تتكاثر بسرعة هي الخلايا التي استجابت للتنبيه المناعي خلايا (ت) التي تكون محددة لمستضدات أخرى لا تتكاثر بسرعة ولكنها تبقى غير متأثرة بالعلاج كل المواد الأخرى تعمل بشكل عام فتحطم خلايا(ت) بغض النظر عن المستضدات المحددة لها.

٣- الإجابة (هـ) المتبرع هـ هو أحسن اختيار حيث إنه يحمل جيناً واحداً غير مطابق من جينات كريات الدم البيضاء البشرية (ج٦) وهو غير موجود في المتبرع.

المتبرع (أ) يحمل في جينات غير مطابقة (أ٨، ب٧، ب٢٢ وج٤) المتبرع (ب) لديه ٢ جينات غير مطابقة (ب٢٤ ج١٢). المتبرع ج لديه ٦ جينات غير مطابقة (أ٢٧، أ٤٤ ب١، ب٨، ج٣ و ج٦) والمتبرع د لديه ٢ جينات غير مطابقة (ج٢، و ج٩).

٤- الإجابة (ب) لأن النخاع العظمي يحتوي على أنسجة فعالة مناعياً، فالتهديد الأساسي عند اغتراس النخاع العظمي هو تفاعل الأنسجة المغروسة ضد المستقبل ولأن المستقبل غالباً ما يكون لديه قصور مناعي (إلا في حالات التجارب) فليس هنالك خطر من تفاعل المستقبل ضد الأنسجة المغروسة . تفاعلات الأنسجة المغروسة ضد المستقبل ليست تفاعلات تحسس أرجى (فرط التحسس النوع الأول) وبالرغم من أن فرط التحسس من النوع الثاني غالباً ما تكون مناعة ذاتية في طبيعته تفاعلات الأنسجة المغروسة ضد المستقبل موجهة ضد أنسجة المستقبل وهي غريبة على النخاع العظمي وبذلك فهي ليست استجابات مناعية ذاتية.

٥- الإجابة (د) الأنسجة المغروسة والتي يتم تطابقها لجينات كريات الدم البيضاء

البشرية بين أشخاص غير أقارب لابد أن تكون لديهم عدة نقاط عدم تطابق وذلك نتيجة وجود مستضدات صغيرة في جينات التوافق النسيجي يؤدي هذا الوضع إلى نبذ الأنسجة المغروسة بطريقة مزمنة تحدث خلال عدة أشهر أو سنوات وذلك عكس نبذ الأنسجة الحاد المفرط (ب) أو نبذ الأنسجة الحاد (ج) بعض هذه الأنسجة المغروسة في بعض الحالات (وإن كان ذلك نادر) تبقى بصورة مستديمة.

٦-الإجابة (ج) من بين الاحتمالات التي ذكرت فالرقع بين متبرع ومستقبل من جنس مختلف أكثر قابلية للتأثر بالأجسام المضادة الطبيعية والتي تؤدي إلى نبذ للرقعة حاد ومفرط. تفاعلات الرقعة ضد المستقبل ليس لها علاقة إلا في حالات اغتراس النخاع العظمي والتي من غير المتوقع أن تكون من أنسجة من غير الجنس البشري وضع الرقعة في مكانها الطبيعي أو في مكان آخر لا تشكل عائقاً كما في حالات الرقعة من نفس الجنس الاستجابات المتواسطة بالخلايا، إما خلايا (ت٨) أو خلايا (ت٤) لا تلعب دوراً في حالات نبذ الرقعة الحاد المفرط والذي تسببه الأجسام المضادة الطبيعية تنشيط المتممة والخلايا الطبيعية القاتلة تحطم الرقعة المغروسة من غير الجنس البشري قبل تنشيط خلايا (ت) بالإضافة إلى ذلك فهنالك تساؤل حول كيف تتفرق خلايا (ت٨) وترتبط بجزيئات التوافق النسجي ١ على الخلايا غير البشرية.

٧-الإجابة (د) يمكن اغتراس الكبد بنجاح بالرغم من عدم وجود تطابق جيني بين المتبرع والمستقبل. أما النخاع العظمي، الكلى والقلب فيحتاج اغتراسها إلى تطابق الأنسجة حتى تكون هناك فرصة جيدة لنجاح العملية.

٨- الإجابة (أ) العامل الأساسي من ضمن العوامل التي ذكرت هو درجة التطابق الجيني بين المستقبل والمتبرع. حجم الرقعة وموقعها (موقع طبيعي أو في مكان آخر) ليس لديها أثر. العمر والجنس ربما يكون لهما أثر على وظائف الأعضاء لدى المستقبل، ولكن بالمقارنة مع التطابق الجيني، فتلعب دوراً بسيطاً.

٩- الإجابة (أ) الشخص I -II يجب أن يكون (أو) فقد ورثت أ من I-I ولكنها لا تحمل (ب) وبذلك فلابد أن تكون ورثت جينات (د) من الوالد ١-٢. الشخص II-2

يجب أن يكون ورث (و) من الوالد ١-٤ (والذي يجب أن يكون (وو) وورث (ب) من الوالد ١-٣ وبذلك لابد أن يكون لديه التركيب الجيني (ب و). إذا كان I-II تركيبه (أو) و ١١-٢ تركيبه (ب و) إذا كان ذرية لها ٤ تركيبات جينية مختلفة (أو) (تركيب جيني أ) (أب) تركيب جيني أب، (ب و) (تركيب جيني ب) و (وو) تركيب جيني و).

١٠- الإجابة (ج) يتم إنتاج الأجسام المضادة العامل الريصي بواسطة الأمهات اللائي يكن سالبات العامل الريصي وذلك باستجابة للتنبيه بواسطة كريات الدم الحمراء في الجنين الذي يكون موجباً للعامل الريصي فتدخل هذه الكريات الحمراء الموجبة للعامل الريصي إلى الدورة الدموية من الأم أثناء الموضوع أو أثناء فترة الحمل وهي من نوعية القلوبين المناعي (ج) (وليست (م) أو (ي) والقلوبين المناعي (ج) هو النوع الوحيد الذي يمكنه عبور المشيمة فعند دخولها للدورة الدموية في الجنين وترتبط بكريات الدم الحمراء الموجبة للعامل الريصي ويؤدي ذلك إلى تحللها بالإضافة إلى مضاعفات أخرى.

الفصل الحادى عشر

١- الإجابة (د) تنتج الخلايا المتشجرة مستحث الخلايا ١٢ (م خ ١٢) للمساعدة في إحداث تفاعل في خلايا (ت٤) الإنترفيرون (ألفا) والإنترفيرون (قاما)ومستحث الخلايا ٢ ومستحث الخلايا ١٥ لا تساعد من تحفيز التطعيم بالأمصال.

٢- الإجابة (أ) مادة باسيلي فالمتي قورين هي نوع بقري لميكروب البكتريا المستفطرة المسببة للسل الرئوي وتستخدم كمحفز في علاج الأورام المناعي الإنترفيرون (قاما) ليس لديه خاصة محفزة ويمتاز البولي إيثيلين قلايكول إنترفيرون (قاما) المعدل بفترة بقاء أطول في الدورة الدموية. العامل الروماتيدي من الأجسام المضادة الذاتية وهو من العلامات المميزة لمرض المفاصل الروماتيدي عقار (ف ك ٥٠٦) علاج مثبط للمناعة. العقاقير المضادة للإلتهابات غير المحتوية على الكورتيزون تقلل من تنشيط الاستجابات المناعية الطبيعية.

٣- الإجابة (ج) يحتوي القلوبين المناعي البشري على القلوبين المناعي ج (ق.م.ج) بشكل أساسي (جزء قليل من القلوبينات المناعية (م) و (أ) نصف فترة حياة القلوبين المناعي ج هي ٢٣ يوماً، فالقلوبين المناعي (م) (نصف فترة الحياة يوم واحد)، والقلوبين المناعي (د) (نصف فترة الحياة ٢٠٨ يوم)، والقلوبين المناعي (أ) (نصف فترة الجين ٥٠٨ يوم)، والقلوبين المناعي (ي) (نصف فترة الحياة ٢٠٥ يوم) لا تملك وقتاً كافياً في المصل لتقوم بمهام دفاعية. بالإضافة إلى ذلك فربما يؤدي القلوبين المناعي الأرجى (ي) إلى حدوث حساسية في المريض. القلوبينات المناعية (م) تكون ذات قابلية ضعيفة في التفاعل ولا تعرف أي وظيفة علاجية للقلوبين المناعي (د).

٤- الإجابة (ج) لأن أساس الربو الشعبي هو الالتهاب فإن استخدام الكورتيزون عن طريق الاستنشاق ينصح به كخط علاج أولي. المضادات الحيوية ليس لها ضرورة لأن المريض ليس لديه أعراض مثل ارتفاع الحرارة والسعال المصحوب بالإفرازات مضادات الالتهابات غير المحتوية على الكورتيزون هي مضادات للالتهابات ولكنها لا تعالج الالتهابات في الجهاز التنفسي القلوبين المناعي الأرجى (ي) ربما يزيد من حدة المرض. هذا المريض يحتاج لعلاجات إضافية بأن المريض لديه أعراض يومية.

٥- الإجابة (هـ) مثبطات عامل نخر العظام (ألف) ربما يكون العلاج الأمثل الثاني. التجارب السريرية التي أجريت بهذا العقار على أشخاص يعانون من مرض المفاصل الروماتيدي أدت إلى نقصان الأعراض والعلامات السريرية في مرض المفاصل الروماتيدي كما أدت إلى نقصان في درجة تلف المفاصل بدرجة أسرع من العقارات المعدلة للأعراض الروماتيزمية بعض العقاقير المعدلة للأمراض الروماتيزمية ربما تبطيء من تطور المرض ولكنه تحتاج من عدة أسابيع إلى ٦-٨ أشهر حتى تظهر استجابة علاجية مستحث الخلايا (مخ١) يزيد من حدة المرض.

٦- الإجابة (ب) الأسبيرين يمنع تجمع الصفائح الدموية وقد ثبت أنه يقلل من حدوث مرض القلب. تستخدم مركبات الكورتيزون في علاج عدة أمراض وأمراض

المناعة الذاتية ولكن ليست أمراض ضيق شرايين القلب. الإبينفرين هو مستقبل (للألفا) و (البيتا) أو (البيتا٢) أدرينيرجيك وهو العقار الأساسي لعلاج ضيق الشعب الهوائية وانخفاض ضغط الدم الناتج عن صدمة فرط التحسس وكذلك في حالات انقباض القلب ويستخدم عقار السايكلوسبورين في أغلب الأحيان لتثبيط تكاثر خلايا (ت) غير المرغوبة وكذلك في حالات نبذ الرقع المغروسة.

ثبت المصطلحات

أولاً: عربي- إنجليزي

أ

ابتلاع بالرشف: Pinocytosis

ابتلاع المواد السائلة بالخلايا البلعمية.

أجسام مضادة ذاتية: Autoantibody

جسم مضاد تم إنتاجه لدى شخص موجه ضد مستضد لدى الشخص ذاته.

أجسام مضادة محيدة: Neutralizing antibodies

قلوبينات مناعية محددة تثبط نشاط الفيروسات وتسمم الجزيئات.

أجسام مضادة وحيدة النسيلة: Monoclonal antibody

أجسام مضادة ناتجة عن خلايا مصدرها خلية أصلية واحدة. يستخدم هذا المصطلح لوصف الأجسام المضادة الناتجة من الخلايا المهجنة ولكنه يستخدم أيضاً للأجسام المضادة الناتجة من سرطان خلايا «ب».

احتواء خلوي: Endocytosis

إدخال جزيئات خارج الخلية عن طريق السحب Pinocytosis أو البلعمة phagocytosis.

الإحساس المباشر: Direct sensing

تعرف مستقبلات النمط المتكرر (PRRs) على الخلايا المتشجرة على جزيئات النمط المرتبطة بالميكروبات (PAMPs) والمتواجدة على سطح البكتريا والفيروسات والفطريات.

أحياء دقيقة: Microorganism

أحياء مجهرية تضم البكتريا والفطريات والأوالي

أخ: Sib

واحد أو أكثر من الأخوان من نفس الأم والأب.

الاختبار التكميلي: Complementation test.

اختبار جيني لتحديد ما إذا كان متغيران يقعان في نفس الموقع أو الجزء من الصبغة الوراثية.

الاختبار السلي: Tuberculin test

اختبار سريري حيث يتم حقن بروتين نقي مستخلص (PPD) تحت الجلد لإحداث تفاعل فرط تحسسي متأخر. التفاعل الموجب يعني أن الشخص قد أصيب بعدوى ممرضة أو تم تطعيمه ضد ميكروب المتفطرة السلية.

اختبار تحسسي مشع (راست): Radio allersosorbent test (RAST)

اختبار مناعي مشع يستخدم لقياس الأجسام المضادة الأرجية المرتبطة بمستضدات أرجية.

اختبار مناعي إنزيمي: (ELISA) Enzyme- Linked immunosorbent
اختبار مناعي يوظف ارتباط إنزيم بالأجسام المضادة أو المستضدات كعلامة. ويستخدم وسط صبغي لرصد الإنزيم ومن ثم الجسم المضاد أو المستضد المرتبط به.

اختبار مناعي كهربائي: Immunoelectrophoresis
تقنية تشمل فصل كهربائي أولي البروتينات ثم انتشار مناعي يؤدي لترسب البروتينات.

اختبار مناعي متألق: Immunofluorescence
اختبار نسيجي كيميائي للكشف عن المستضدات وتحديد موقعها باستخدام أجسام مضادة محددة معلمة بمواد متألقة وبذلك يمكن رصدها بقياس التألق.

اختبار مناعي مشع: Radio immunoassay (RIA)
اختبار مناعي يقيس ارتباط أجسام مضادة مشعة بأجسام مضادة.

ارتباط- تقاطعي: Cross- link
ارتباط جزيئات أو خلايا متشابهة أو غير متشابهة بطريقة كيميائية.

إزالة التحسس: Desensitization
تخفيض أو إزالة التفاعل التحسسي. وهذا اللفظ غير دقيق لأنه في الحقيقة يتم تطعيم الشخص بالمستضد الأرجي بهدف إنتاج قلوبينات مناعية "ج" والتي تثبط القلوبينات المناعية "ي".

Anamnestic response

استجابة متسارعة
مثل الاستجابة المناعية الثانوية.

Primary Immune response

استجابة مناعية أولية:
التفاعل الذي يحدث عند التعرض لمستضد لأول مرة.

Secondary immune respmse

استجابة مناعية ثانوية:
الاستجابة التي تحدث عند التعرض للمستضد للمرة الثانية وما يعقبها من تعرض في فترات لاحقة (الذاكرة) الاستجابة الثانوية تتميز بسرعة حدوثها بالمقارنة مع التفاعل الأولي.

Indirect sensing

استشعار غير مباشر:
ارتباط المستقبلات الشبيهة (بتول) مستقبلات المستحثات مستقبلات عامل نخر العظام وخلافها والتي تتفاعل مع أنماط الميكروبات المتكررة (PAMPs)

Central lymphoid organs

أعضاء ليمفاوية مركزية:
أنسجة ليمفاوية تقوم بوظيفة توفير المكان لتطور الخلايا الليمفاوية. في الإنسان تمثل هذه الغدة التوتية (خلايا "ت") ونقى العظام (خلايا "ب"). يوجد في الطيور عضو محدد لتطور خلايا "ب" يسمى نسيج فابريشص.

Degranulation

إفراز حبيبي:
طريقة يتم فيها التحام الحبيبات السايتوبلازمية، في الخلايا البلعمية، مع حويصلات البلعمة ومن ثم إفراز الحبيبات داخل الحويصلات البلعمية التي تم تكوينها.

الإقصاء النسيلي: Clonal deletion

التحمل المناعي ينتج عن إزالة (أو إقصاء) نسيلة الخلايا التي تتفاعل ضد خلايا الذات.

إقصاء نوعية جينية: Allelic exclusion

الظاهرة التي تنتج بها خلايا «ب» نوعا واحدًا من القلوبين المناعي من ناحية تركيبته الجينية (أي قلوبينات مناعية تحمل نفس الجينات) في السلسلة الخفيفة والسلسلة الثقيلة، ففي الخلايا التي تحمل جينين مختلفين يتم التعبير عن جين واحد فقط في الخلايا المتعددة الجينات يتم خليط بين الخلايا فتظهر الجينات المختلفة.

الإقصاء: Deletion

فقدان جزء من مادة جينية من الصبغة الوراثية.

الالتصاق المناعي: Immune adherence

طبيعة التصاق المعاقد المناعية على الأسطح غير المتفاعلة عند تنشيط المتممة.

الالتهاب: inflammation

احمرار وتورم وألم في نسيج نتيجة وجود عوامل ميكروبية ممرضة أو خلايا ليمفاوية.

الامتصاص المناعي: Immunoabsorption

إزالة جزيئات ذائبة أو مواد من محلول بواسطة الأجسام المضادة الموجهة ضد تلك المواد تزال الأجسام المضادة بعيد ارتباطها بالمواد، المواد إزالتها بجزيئات صلبة مثل الأقاروز (agarose) أو يتم ترسيبها بطرق كيميائية.

الامتصاص: (Absorption)

امتصاص جسم مضاد أو مستضد من سائل. باستخدام مستضد أو جسم مضاد على التوالي.

إمراض مجهول السبب: Idiopathic

مرض أولي أو حالة إمراضية مجهولة الأسباب.

إنتان: Sepsis

التهاب في مجرى الدم.

انتحار المستضد: Antigen suicide

طريقة لتحطيم خلايا تحمل مستقبلات لمستضد محدد وذلك بتعريض الخلايا للمستضد بعد ربطه بمواد عالية الإشعاع. الإشعاع المحدد يؤدي لموت الخلية. كبديل لهذه الطريقة يمكن ربط المستضد بجزيئات سامة (مثل الريسين– Ricin) وهذه بدورها تؤدي لموت الخلية الحاملة لمستقبل المستضد.

إنترفيرون ألفا وبيتا وقاما: Interferon α β γ

مستحث له قدرة غير مددة في الوقاية من الالتهابات الفيروسية وتطور السرطان ويتكون من ثلاثة أنواع. إنترفيرون (قاما) ويتم إنتاجه بواسطة خلايا (ت) والخلايا الطبيعية القاتلة)

انتقاء سلبي: Negative Selection

التخلص من الخلايا الليمفاوية التي تتعرف على مستضدات الذات داخل الغدة التوتية.

انتقاء موجب: Positive selection

خلايا الغدة التوتية الموجبة المزدوجة (ب ت4+) (ب ت8+)، التي تنجو من الموت المبرمج داخل الغدة التوتية وذلك لتعرفها على جزيئات مركب التوافق النسيجي من النوع الأول والنوع الثاني.

انتقال الإشارة: Signal transduction

مجموعة من الخطوات الجزيئية داخل الخلية والتي تحدث نتيجة لارتباط أو تنبيه المستقبل على سطح الخلية. يتم تنشيط مجموعة من الإنزيمات على التوالي تؤدي لتغير أيض الخلية فيتم بذلك تنشيط الخلية وإنتاج بروتينات معينة.

انتقال: Transduction

انتقال جزء من جين من خلية إلى أخرى ولا سيما انتقال جزء من جينات بكتيريا إلى بكتيريا أخرى عن طريق باكتريوفاج.

إنزيمات (جانس) المحركة: Kinase Janus (JAK)

جزيئات (مستحثات خلايا) منبه داخل الخلايا.

إنزيمات خلايا بروتينية منشطة: Mitogen- activated protein (MAP) kinases

بروتينات محتوية على الفوسفات ويتم تنشيطها بواسطة تنبيه الخلايا عن طريق عدة مستقبلات.

إنزيمات محببة: Granzymes

لفظ يضم عدة إنزيمات (serine proteases) متواجدة داخل خلايا "ت" الليمفاوية المحطمة لخلايا (CTL) والخلايا الطبيعية القاتلة (NK- cells). يتم إطلاق الإنزيمات المحببة

الأنسجة الليمفاوية الطرفية: Peripheral lymphoid tissues

الطحال، العقد الليمفاوية، اللوزتان، تجمعات بايررز وخلافه. هذه تجمعات من أنسجة ليمفاوية تحدث بها الاستجابة المناعية للمستضدات (انظر الأعضاء الليمفاوية المركزية).

أنسجة ليمفاوية مرتبطة بالجهاز الهضمي: تشمل هذه تجمعات أنسجة ليمفاوية (على سبيل المثال في اللوزتين والزائدة الدودية ونسيج بايررز وفي جدار الأمعاء) وهي مسؤولة عن حماية الجهاز الهضمي.	Gastrointestinal associated lymphoid tissue (GALT).
انعدام الاستجابة المناعية أو التحمل المناعي: التثبيط الذي يحدث بعدة طرق لنشاط وتطور لسائل الخلايا الليمفاوية المناعية	Immunological unresponsivenes or tolerance
انعدام التفاعل: انعدام الاستجابات المناعية (انظر تثبيت المناعة والتحمل المناعي).	Anergy
انقباض الأوعية الدموية: ضيق الأوعية الدموية نتيجة لانقباض العضلات الملساء.	vasoconstriction
أوالى: ميكروب وحيد الخلية.	Protozoa
الأوعية الليمفاوية: أوعية الجهاز المناعي التي تمتص سوائل الأنسجة الداخلية والمخلفات وكريات الدم البيضاء.	lymphatics
أول اللبن الذي تفرزه الأم بعد الولادة مباشرة.	Colostrum



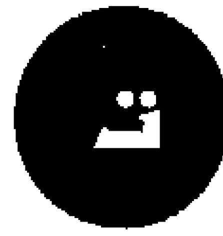
"ب1": رمز لمركب في المسار البديل للمتممة أيضاً يعرف باسم العامل المنشط لبروتين المتممة "م3" (C3 proactivator).	«B1»
باراتوب: الجزء الذي يرتبط بالمستضد في جزيء الجسم المضاد.	Paratope
باقة تميز: لفظ يصرف جزيئات على سطح الخلايا الليمفاوية ثم رصدها عن طريق أجسام مضادة وحيدة النسيلة أو متعددة النسيلة.	Cluster of differentiation
ببتايد وحيد: سلسلة وحيدة من متعدد الببتايدات.	Monomer
بروبيردين: إحدى مكونات مسار المتممة البديل.	Properdin
بروتين أ: بروتين متواجد في فصيلة كوان من المكورات العنقودية الذهبية وله قابلية الارتباط بالجزء الثابت في عدة أنواع من القلوبينات المناعية.	Protein A
البروتين المرتبط بـ (تات): تابا سين جزيء رئيسي في تجميع جزيئات التوافق النسيجي من النوع الأول.	TAP associate Protein

prostagcandins — بروستا فلاندينز:
حوامض دهنية لها نشاطات بيولوجية متعددة تشمل توسع الأوعية الدموية وانكماش العضلات الملساء.
بعد حدوث ثقوب على جدار الخلايا المستهدفة نتيجة البروتينات الثاقبة (perforins) يتم تنشيط هذه الإنزيمات داخل سوائل الخلايا فيتم تحلل إنزيمات (caspases) ويحدث نتيجة لذلك موت مبرمج للخلية المستهدفة (apoptosis).

Intracellular bacteria — البكتيريا الخلوية:
البكتريا التي تتكاثر داخل الخلايا.

Extracellular Bacteria — بكتيريا غير خلوية:
البكتيريا التي تعيش مرة ويمكنها التكاثر في سوائل الجسم أو المناطق خارج الخلايا.

Phagocytosis — البلعمة:
ابتلاع الميكروبات بالخلايا البلعمية.



Tat — « تات ":منتج بروتين لجينات "تات" في فيروس نقص المناعة يرتبط بجزء منشط في الفيروس فيزيد من سرعة تكاثره.

التأقي: Atopy

حالة فرط تحسس غير عادي نتيجة أسباب تتعلق بعوامل جينية، وذلك للتفريق بينها وبين استجابات فرط التحسس التي تحدث في الأشخاص العاديين.

التألق: Fluorescence

انبعاث ضوء من لون واحد عندما يتم تعرض مادة لأشعة من مصدر أشعة ذات موجة طولية مختلفة.

تبادل الرقع بين فصائل مختلفة Xenograft

تثبيت المتممة: Complement fixation.

ارتباط المتممة بمركب من الأجسام المضادة والمستضد.

تثبيط التراص الدموي: Hemagglutination inhibition

تقنية للكشف عن كمية قليلة من المستضد حيث يمنع المستضد تراص كريات دم حمراء أو جزيئات أخرى، مطلية بالمستضد، بواسطة أجسام مضادة موجهة ضد المستضد نفسه.

التجمع الأولي: Primary follicles

تجمعات مكثفة لخلايا ليمفاوية (مبدئياً خلايا "ب") في الطحال والغدة التوتية وتكون مركز نمو عند نهاية التنشيط.

التجمع: Patching

تجمع جزيئات في مواقع صغيرة على سطح الخلية الخارجي وذلك عند ارتباط بروتينات على السطح مثل لأجسام المضادة.

تجمعات بايرز الليمفاوية: Peyers patches

تجمع أنسجة ليمفاوي في المنطقة تحت الجدار المخاطي في الأمعاء الدقيقة وتحتوي على خلايا ليمفاوية وخلايا بلازمية ومراكز نمو ومناطق معتمدة على خلايا "ت".

التجويف الحلقي: Pharyngeal pouch

جزء إكتوديرمي في الأجنة في منطقة العنق يكون في شكل أكياس مغلقة وتنتج منه الأنسجة الطلائية في الغدة التوتية والغدة الجار درقية.

التحام جيني: Hybridoma

الخلية الملتحمة التي يتم التحامها جينياً في المختبر بين خلية "ت" أو"ب" طبيعية وخلية مسرطنة من نوعية ب (مايلوما) أو "ت" (ثايموما). هذه الخلايا الملتحمة لها القدرة على إنتاج أجسام مضادة (خلايا "ب") أو منتجات خلايا "ت" في الخلية الأم الطبيعية.

التحديد النسيلي: Clonal restriction

هي قابلية بعض الخلايا للتفاعل عند التنبيه من بعض المواد في حدود جزيئات محددة من مركب التوافق النسيجي.

التحديد: Specificity

تمكن الأجسام المضادة والخلايا الليمفاوية في التمييز بين محددات مستضدات مختلفة. أيضاً تعني محددا معينا.

تحرك خارج الأوعية: Extravasation

حركة السوائل والخلايا من الأوعية الدموية إلى الأنسجة المحيطة.

تحسس تلامسي: Contact sensitivity

نوع من فرط التحسس المتأخر والذي تظهر به حالة التحسس لمادة كيميائية بسيطة موضعية على شكل تفاعل جلدي.

التحسس: Sensitization

تعرض الخلايا المناعية لجزء فاعل في مستضد.

التحصين: Immunization

حالة إحداث مناعة ويحدث ذلك نتيجة إعطاء مستضد للجسم كما يحدث في التطعيم أو إعطاء ميكروب غريب للجهاز المناعي.

تحفيز البلعمة: Opsonization

تحفيز عملية البلعمة لخلية أو ميكروب نتيجة لتغطيته بأجسام مضادة.

تحلل كريات الدم الحمراء الجيني: Erythroblastosis fetalis

لفظ طبي لعدم توافق العامل الريصي في المولود.

التحمل الذاتي: Self tolerance

عدم الاستجابة لمستضدات في الأنسجة الذاتية للجسم.

التحمل المناعي الطرفي: Peripheral tolerance

إحداث تحمل مناعي في المستضدات بعد مرحلة الغدة التوتية.

تحمل: Tolerance

فشل الجهاز المناعي في التفاعل ضد مستضد نتيجة تعرضه للمستضد في وقت سابق مع ملاحظة إمكانية تفاعله مع مستضد آخر. أكثر وقت مناسب لتأسيس حالة تحمل مناعي هو حقن المستضد عند الولادة.

تحور: Modulation

تنوع في المستقبَلات الذاتية على سطح خلية أو مجموعة من الخلايا.

تحول مصلي: Seroconversion

أول ظهور للأجسام المضادة في الدم ضد ميكروب ممرض معين.

التحييد: Neutralization

الطريقة التي تبطل بها الأجسام المضادة وبروتينات المتممة نشاط الميكروبات ولاسيما الفيروسات والمواد الذائبة مثل الذيفانات.

تخلقي: Congenital

علة متواجدة منذ الولادة. ربما تكون وراثية أو لأسباب أخرى حدثت أثناء فترة الحمل.

الترابط: Association

مقارنة إحصائية بين حدثين.

التراص الدموي: Hemagglutination

انظر التراص.

ترانز: Trans

جينات مختلفة في خصائصها ومرتبطة في مواقع مختلفة على الصبغة الوراثية.

الترسيب: Precipitation

تفاعل بين مستضد ذائب وجسم مضاد ذائب حيث يتكون مركب مترابط يترسب خارج المحلول.

التركيب النوعي: Phenotype

خصائص الشخص أو الخلايا التي تميز ذلك الشخص وتعكس الجينات التي يحملها ذلك الشخص.

تسرب: Exudation

خروج البلازما إلى الأنسجة.

تسمم متواسط بالخلايا ومعتمد على الأجسام المضادة: (ADCC) (antibody- dependent cell-mediated cytotoxicity)

إمكانية خلايا غير مبرمجة (على سبيل المثال خلايا من حيوان غير محصن) في إحداث تحلل في خلايا محاطة بأجسام مضادة.

التشابه الجزيئي: Molecular mimicry
حدوث استجابة مناعية لميكروب ينتج عنها تفاعل مناعي ضد مستقبلات الذات نتيجة للتشابه بين مستضدات الميكروب ومستضدات الذات.

تضخم الطحال: Splenomegaly
زيادة في حجم الطحال- يستخدم في الغالب لقياس تفاعل الرقعة ضد المستقبل.

تضخم خلوي: Hyperplasia
زيادة من حجم عضو أو أنسجة نتيجة لزيادة في عدد الخلايا.

تطعيم (تحصين): Vaccination
حقن فيروس أو بكتريا مميتة وغير معدية بهدف إحداث مناعة محددة. المصطلح يرجع للفظ فيروس الجدري البقري الذي استخدمه إدوارد جيز لتفعيل مناعة محددة ضد مرضى الجدري.

التطور الجيني: Ontogeny
تاريخ التطور في فرد من الأحياء في مجموعة من الحيوانات.

تعدد ارتباطي: Junctional diversity
تعدد يحدث نتيجة ارتباط شرائح (في) و (دي) و (جي) الجينية(V.D and J)

التعرف الخاطئ: Mistaken identity

يحدث في بعض الأحيان أن يتم التعرف على جزيئات أو خلايا أو خلايا الذات على أنها خلايا غريبة (غير ذاتية).

تعطل نسيلي: Clonal anergy

نظرية تثبت أن تفاعل خلايا "ب" مع المستضدات ربما تؤدي إلى عدم تنشيط انتقائي لخلايا "ب" ومن ثم إلى تحمل مناعي في النسيلة.

التعلم الذاتي: Self education

المسار الذي يحدث في الغدة التوتية حيث «تتعلم» الخلايا التوتية التعرف على جزيئات التوافق النسيجي وببتايدات الذات.

تغير المستضد: Antigen shift

يتم في هذه الظاهرة إعادة في تكوين جينات المستضد مما يحدث تغييرًا أساسيًّا في المستضدات التي تظهر على الفيروس.

تفاعل أرثص: Arthus reaction

تفاعل مناعي محلى (فرط تحسس) متواسط بالمعاقد المناعية التي تتكون من أجسام مضادة ومستضدات وتؤدي لإصابة الأوعية الدموية، التجلط، النزيف وحدوث التهاب حاد.

تفاعل الأنسجة المغروسة ضد المستقبل: (GVH) graft- versus- host reaction
التفاعل الإمراض الذي تسببه غرس خلايا "ت" الليمفاوية المتفاعلة مناعياً في مستقبل مثبط المناعة. المستقبل غير قادر على رفض خلايا "ت" الليمفاوية ويصبح هدفاً للهجوم بهذه الخلايا.

تفاعل الخلايا الليمفاوية المختلطة: Mixed Lymphocyte reaction (MLR)
* أو تفاعل الخلايا الليمفاوية في المزرعة Or Culture (MLC).
تكاثر الخلايا الليمفاوية نتيجة تعرفها على مستضد أو خلية ليمفاوية أخرى أو خلية وحيدة النواة.

تفاعل تورم واحمرار: Wheal and flare reaction
منطقة مرتفعة تحت الجلد محاطة باحمرار تحدث كتفاعل تحسسي نتيجة حقن مستضد تحت الجلد.

تفاعل ذاتي: Autoreactivity
نشاط مناعي خلطي أو خلوي موجهة ضد مستضدات ذاتية.

تفاعل شبيه بالصدمة التحسسية: Anaphylactoid reaction
تفاعل موضعي أو جهازي غير مناعي ناتج عن تنبيه فيزيائي مثل الإصابة، السخونة، البرودة وخلافه.

التقديم: Presentation
عرض ببتايدات صغيرة بواسطة بروتينات متخصصة على سطح الخلايا المقدمة للمستضدات أو الخلايا المصابة بالفيروسات.

تلازن :تجمع بكتيريا أوخلايا مع بعضها نتيجه ارتباطهابأجسام مضادة تستخدم هذه الخاصية كطريقه بسيطة لتحديد فصائل الدم. Agglutinatim

التليف الكيسي: Cystic fibrosis

اعتلال جيني فتاك يسببه نقص جيني يتداخل مع نفاذية أيون الكلورايد الطبيعية مما يؤدي لسماكة وزيادة لزوجية إفرازات الجهاز التنفسي.

التمركز: Capping

هي حركة متناسقة للجزيئات (على سطح الخلية) في اتجاه واحد لتتمركز في نقطة على سطح الخلية عندما يتم ارتباطها بجسم مضاد أو مستضد.

تنبيه مساعد: Costimulation

إشارة تنبيه ثانية مرسلة لخلايا "ت".

تنخر: Necrosis

موت خلايا أو أنسجة نتيجة عوامل كيميائية أو فيزيائية على عكس موت الخلايا المبرمج.

التنشيط: Activation

يعني التنشيط بالنسبة للخلايا الليمفاوية أو الخلايا البلعمية التحول من حالة سكون إلى حالة نشطة في وظائف الخلايا بالنسبة للجزيئات يعني ذلك التحول من جزيئات غير نشطة إلى حالة نشطة إنزيمياً.

تنوع فرعي: Subclass
قلوبينات مناعية من نفس النوع (مثل ق. م. ج) ولكنها تختلف في هجرتها في مجال كهربائي أو في أحد المستضدات من السلسلة الثابتة مثل: (ق. م. ج1)، (ق. م. ج2)، (ق. م. ج3)، (ق. م. ج4).

تنوع: Diversity
الأعداد الكبيرة من مستقبلات المستضدات المحددة التي ينتجها الجهاز المناعي.

التهاب جدران الأوعية الدموية: Vasculitis
توسع والتهاب في جدران الأوعية الدموية أو الليمفاوية.

التهاب جلدي تلامسي: Contact dermatitis.
فرط تحسس متأخر أو تفاعل متواسط بالخلايا لمستضد تم وضعه على الجلد.

تورم: Edema
تجمع سوائل في الأنسجة.

تورم: Wheal
تورم حاد في منطقة محددة تحت الجلد نتيجة تجمع سوائل.

توسع الأوعية الدموية: Vasodilatation
اتساع مؤقت في سعة الأوعية الدموية.

توليد التنوع: Generation of diversity

إنتاج أنواع متعددة من الأجسام المضادة أو مستقبلات خلايا "ت" التي تتعرف على ما يقرب من 10^6 إلى 10^7 مستضد مختلف.



ثابت الترابط: Association cosnstant

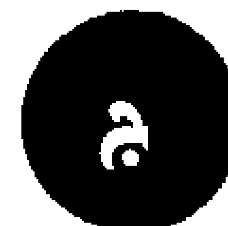
أو قيمة Ka وهو التعبير الحسابي لقابلية الارتباط بين الجسم المضاد والمستضد.

ثقب في مجموع المستقبلات: Hole in the repertoire

يعني ذلك أنه أثناء تكوين المستقبلات على خلايا "ت" و"ب" لا تتكون مستقبلات لبعض المستضدات.

ثقب في مجموع المستقبلات: Hole in the repertoire

يعني ذلك أنه أثناء تكوين المستقبلات على خلايا "ت" و"ب" لا تتكون مستقبلات لبعض المستضدات.



ج خ ب «أ»، ج خ ب «ب»، ج خ ب «د»: HLA-A, HLA-B, HLA,C.

مواقع جينية محددة في مركب التوافق النسيجي في الإنسان وتحتوي على النوع الأول من مستضدات التوافق النسيجي (م. ت. ن1). وهذه توازي (هـ2 ك) (هـ2 د) و(هـ2 ل) في مركب هـ2 في الفئران.

جابيرون: Chaperon

جزيء يتحكم في الطي الثلاثي الأبعاد ونقل جزيء آخر داخل الخلية.

جاذب كيميائي: Chemokine

نوع من مستحثات الخلايا ذات الوزن الجزيئي الصغير والتي تنبه الخلايا الليمفاوية للحركة والهجرة من الدورة الدموية إلى الأنسجة.

الجذب الكيميائي: Chemotaxis

العملية التي تجذب الخلايا البلعمية لمناطق دخول وانتشار الميكروبات الغازية.

جرعة منشطة: Booster

التعرض الثاني للمستضد.

الجزء الثابت «ث». CH region

جزء من السلسلة الثقيلة في القلوبينات المناعية يكون في ترتيب الأحماض الأمينية ثابت. توجد عدة من هذه المناطق في السلسلة الثقيلة وتسمى على التوالي «ث ث1»، «ث ث2» «ث ث3» (وفي بعض الأحيان ث ث4).

الجزء الثابت: Constant region

جزء من السلاسل في القلوبينات المناعية تشابه في تكوينها سلاسل أخرى من نفس نوع القلوبين المناعي.

الجزء المتغير: Variable region

المنطقة في جزيء القلوبين المناعي، أو مستقبل خلايا «ت» وخلافه الذي يعكس تحديد المستضد كما يعني المصطلح، فتسلسل الأحماض الأمينية في جزيء واحد يختلف عند مقارنته بجزيء آخر يحمل أحماض أمينية تحدد مستضد مختلف.

الجزء المفرط التعدد: Hyper variable region

شريحة محددة من الجزء المتعدد في السلسلة الثقيلة أو الخفيفة في القلوبين المناعي وتتميز بتعدد واسع في تركيب الأحماض الأمينية في جزيئات القلوبينات المناعية المختلفة، ويتكون الجزء الرابط في الأجسام المضادة من الأجزاء المفرطة التعدد.

الجزام: Leprosy

مرض معدي يسببه ميكروب المتفطرة الجزامية ويؤدي إلى نوع سلس (متواسط بخلايا ت1) أو جزامي (متواسط بالأجسام المضادة).

جزيئات الخلايا اللاصقة المخاطية-1: Mucosal cell adhesion molecule-1 (Mad CAM-1)

المستقبل المقابل لبروتين الخلايا الليمفاوية السطحي سيليكتين (selectin) وف ل أ-4 (VLA- 4) والذي يمهد لالتصاق الخلايا الليمفاوية على الأنسجة المخاطية.

الجزيئات اللاصقة: Adhesion molecules
توفر ملامسة ثابتة بين خلية وخلية.

جزيئات النمط المتكرر المرتبطة بالميكروبات: Pathogen- associated molecular patterns (PAMPs)
جزيئات محفوظة جينياً ويتم التعرف عليها بواسطة مستقبلات النمط المتكرر.

جزيئات دفاعية: Defensis
بروتينات صغيرة تقتل الميكروبات بإصابة غشائها الخارجي.

الجسم المضاد الخلوي الذاتي: Homocytotropic antibody
الجسم المضاد الذي يلتصق بالخلايا البدينة (mast cells) على نفس الجنس الذي أنتجه. والقلوبين المناعي الأزمي مثال لذلك (IgE).

جسم غريب: Foreign
مركب كيميائي أو ميكروب أو مادة لا توجد طبيعياً في جسم الإنسان ويؤدي تنبيه الجهاز المناعي لإحداث استجابة دفاعية.

جسم مضاد:جزيء قلوبين مناعي قادر على الارتباط بالتحديد بمادة معروفة (مستضد) (انظر القلوبين المناعي). لفظ جسم مضاد تعني أن تحديده معروف. (Antibody)

جنوح المستضد: Antigen drift
تجمع أخطاء في التركيب الجيني للمستضد أثناء تكاثره.

جهاز الخلايا وحيدة النواة البلعمي: Mononuclear phagocyte system

جهاز يتكون من مجموعة خلايا تبتلع الأجسام الغريبة والصبغات عند حقنها في الجسم، يتكون هذا الجهاز في خلايا كوبغر في الكبد، الخلايا وحيدة النواة، العقد الليمفاوية والخلايا البلعمية الكبيرة في الطحال والرئتين والغشاء البرينوني.

الجهاز الريصي: Rhesus (Rh) system

جهاز يتكون من مستضدات بروتينية على سطح كريات الدم الحمراء تحت تنظيم جيني معقد، عندما تكون الأم سالبة للعامل الريصي وتحمل جنيناً موجبًا للعامل الريصي تتكون أجسام مضادة للعامل الريصي، ويمكن لهذه الأجسام المضادة عبور المشيمة وإحداث تحلل دموي في المولود.

جين تنشيط الارتباط: Recombination activating gene (RAG)

يحتوي على البروتينات (راق1) و(راق2) والتي تلعب دورًا هامًّا في إعادة ترتيب جينات المستقبل.

جين متنحي: Recessive

جين يتم ظهوره في حالة وجوده بصورة مزدوجة.

جين ورمي (سرطاني): Oncogcne

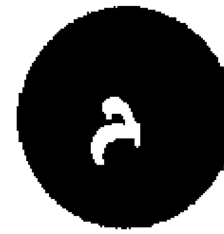
جين يقوم بوظيفة تنظيم تكاثر الخلية. الاعتلال في تركيب هذا الجين أو وظيفته يؤدي إلى الاستمرار في تكاثر الخلية وتكوين سرطان.

جين: Gene

وحدة وراثية محددة توجد على صبغة وراثية توجد في موقع محدد وتؤدي وظيفة إنتاج مادة معينة، على سبيل المثال الحمض النووي tRNA أو سلسلة ببتايدات متعددة.

جينات الخلايا البيضاء البشرية «د» و»در» : HLA-D/DR

جزء من جينات الخلايا البيضاء البشرية تضم النوع الثاني من مركب التوافق النسيجي ويوجد فقط على خلايا "ب" والخلايا البلعمية الكبيرة وتؤدي لتكاثر خلايا "ت". وهي موازية للمنطقة-1 في مركب هـ2 في الفئران.



الحساسية: Allergy

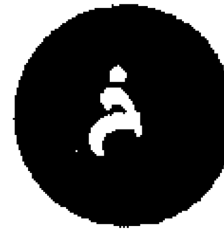
استجابة فرط تحسس (النوع I لمادة (مستضد تحسس) والتي لا تعمل كمستضد في أغلب الأشخاص من مجموع السكان. في أغلب الأحيان تكون الاستجابة بإنتاج القلوبين المناعي الأرجي "ي".

حمى القش: Hay fever

مض تحسسي موسمي يؤدي لالتهاب العيون والأغشية الأنفية.

حويصلة : Follicle
جزء محدد من الأنسجة الليمفاوية غالباً ما يكون في جزء القشرة داخل العقد الليمفاوية ويتكون من خلايا «ب».

حويصلة ثانوية: Secondary follicle
مركز نمو في الأنسجة الليمفاوية.



خلايا «ب»: B- cells
إحدى الخليتين الليمفاويتين الرئيسية في الجهاز المناعي. مصدر الاسم من نسيج ليمفاوي من الطيور يسمى (Bursa of Fabriclus) أو نقص العظام في الإنسان (Bone marrow). وتستجيب هذه الخلايا لإشارة المستضد فتتحول إلى خلايا تنتج الأجسام المضادة (خلايا بلازمية).

خلايا «ب1»: B1- cell
خلايا "ب" ليمفاوية تجدد نفسها وتوجد غالباً في التجويف البريتوني والبلوري الرئوي.

خلايا «ب2»: B2- cell

خلايا «ت» المثبطة: Suppressor T cells
نوع من خلايا "ت" الليمفاوية يثبط الاستجابة المناعية لمستضد. هنالك خلايا "ت" مثبطة محددة وأخرى غير محددة.

خلايا «ت» المساعدة: Helper T sells

نوع من خلايا "ت4" التي تساعد خلايا "ب" في إنتاج أجسام مضادة للمستضدات المعتمدة على خلايا "ت".

خلايا «ت» المسممة للخلايا: Cytotoxic T- Lymphocytes

خلايا "ت" ليمفاوية تم تحسسها وهي قادرة بالملامسة المباشرة، أن تحلل الخلايا المستهدفة التي ترتبط بها.

خلايا «ت» المنظمة: T regulatory (Treg) cells

نوع فرعي من خلايا «ت» (ب. ت4^+، ب. ت25^+) يؤدي لتثبيط خلايا "ت"4^+ الفعالة عن طريق التثبيط بالملامسة المباشرة أو عن طريق إنتاج مستحثات مناعية مثبطة.

خلايا «ت» مساعدة (1): Th1 cells

نوع فرعي من خلايا "ت"4 يتميز بنوع المستحثات التي ينتجها ويؤدي لحدوث استجابات مناعية متواسطة بالخلايا (خلوية).

الخلايا البلعمية الكبيرة أو الخلايا البلعمية المنشطة: Activated macrophages

خلايا بلعمية كبيرة تظهر زيادة في حجمها ونشاطها. تؤدي مستحثات ليمفاوية من خلايا "ت" أو ارتباط بمستقبلات النمط المتكرر مع الميكروبات إلى تنشيط الخلايا البلعمية الكبيرة.

الخلايا البلعمية الكبيرة: Macrophges
خلية بلعمية تتواجد في أنسجة الجسم والدم. عندما تتواجد هذه الخلية من الدم تسمى وحيدة النواة وفي الأنسجة تسمى الخلية النسيجية (histocyte)

الخلايا البيضاء المحايدة: Neutrophil
أهم خلية بيضاء في الدم وتشكل أكثر من ٪90 من الخلايا البيضاء المحببة أو ٪60 إلى ٪70 من كريات الدم البيضاء. وهي خلية بلعمية تلعب دورًا في التفاعلات المتواسطة ببروتينات المتممة وفي تفاعلات فرط التحسس المتأخرة، وتعتبر الزيادة في تعداد الخلايا المحايدة في الدم مؤشر على وجود عدوى ميكروبية مزمنة.

خلايا الذاكرة: Memory cell
خلية ليمفاوية "ت" أو"ب" والتي مرت بمراحل تطور نتيجة لحثها بمستضد.

الخلايا الطبيعية القاتلة: Natural Killer cell
خلية ليمفاوية محببة تعجل على تحطيم الخلايا السرطانية وهي من الخلايا التي تقوم بالرصد المناعي (Immune surveillance).

الخلايا القاتلة: Killer cell , NK - cell
نوع من الخلايا الليمفاوية التي تقوم بخاصية تحطيم الخلايا المتواسط بالأجسام المضادة (ADCC) في أغلب الأحيان هذه خلايا طبيعية قاتلة (NK cells)

الخلايا القاعدية: Basophil

إحدى كريات الدم البيضاء المحببة (انظر الخلايا البدينة) وتحمل مستقبلات للجزء الثابت (Fc) للقلوبين المناعي الأرجي "ي" وهو هام في الاستجابة التحسسية (allergic response).

الخلايا الليمفاوية المنشطة: Activated lymphocytes

كريات الدم البيضاء من فصيل الليمفاويات التي تم تنبيهها بواسطة مستضدات محددة أو منبهات غير محددة. الخلايا الليمفاوية المنشطة تزيد في حجمها وتعرف هذه الظاهرة.

ويمكن رصد هذه الخلايا المتكاثرة بزيادة احتوائها لمركب الثايمدين الثلاثي المشع.

الخلايا المتخصصة في تقديم المستضدات: Professional antigen presenting cells

خلايا متخصصة تؤدي لتفاعل خلايا "ت" وتشمل الخلايا المتشجرة، الخلايا البلعمية الكبيرة وخلايا "ب".

الخلايا المتشجرة: Dendritic cell

خلايا متخصصة في تقديم المستضدات وهي أقوى بينة لاستجابات خلايا "ت".

الخلايا الملتصقة: Adherent cells

خلايا وغالباً ما تكون خلايا بلعمية كبيرة من الأنسجة الليمفاوية أو نتيجة الالتهابات تلتصق بقوة على الأسطح الزجاجية أو البلاستيكية.

خلايا أولية : Progenitors

خلايا تنتج خلايا مميزة من خلايا الدم.

خلايا بلعمية: Phagocytes

خلايا يمكنها ابتلاع المواد الغريبة.

خلايا بيضاء: Leukocyte

كريات دم بيضاء في الدم يصل عددها لحوالي 9000/ ملم2 في دم الإنسان وتنقسم إلى محببة (متعددة النواة ٪68 -٪70 خلايا حمضية ٪3 وخلايا قاعدية ٪53 وخلايا غير محببة (وحيدة النواة) ٪4 وخلايا ليمفاوية 23-٪25.

خلايا ت المساعدة (2): Th2 cells

نوع فرعي من خلايا "ت"4 يتميز بنوع المستحثات التي ينتجها ويؤدي لتنبيه خلايا "ب" لإنتاج أجسام مضادة وانظر أيضاً خلايا "ت" المساعدة.

خلايا قاتلة منشطة بمستحثات الخلايا الليمفاوية: Lymphocyte activated Killer cell (LAK)

خلية بيضاء محطمة للخلايا تعتمد على مستحثات الخلايا الليمفاوية كإحدى الإشارات المنشطة.

خلايا لانقرهانز: Langerhans cell

خلايا متشجرة تحت الجلد

خلايا لبيه توتية: Cortical thymocytes

الخلايا المكونة لخلايا "ت" والتي تتواجد في الجزء الطرفي من الغدة التوتية.

خلايا مستهدفة: Target cell

تستخدم لقياس وظائف الخلايا الفعالة.

خلايا نسجية: Histocytes

خلايا بلعمية كبيرة ثابتة غير متحركة.

خلايا وحيدة النواة: Mononuclear cells

خلايا بيضاء تحتوي على نواة واحدة غير مفصصة وتضم هذه الخلايا الليمفاوية والخلايا وحيدة النواة.

خلطي أو سائل: Humor or Humoral

المواد المتواجدة في الدم أو الخلطية. في علم المناعة يعني هذا اللفظ الأجسام المضادة والمتممة. وبالرجوع إلى المفهوم الإغريقي القديم فإن جسم الإنسان تتحكم فيه أربعة أخلاط وهي: البلغم والدم والبايل (bile) الأصفر والبايل الأسود.

خلوي: Cyte

يعني خلية على سبيل المثال خلايا الطحال (splenocyte).

خلية «ت»: T cell

نوع من الخلايا الليمفاوية مبرمجة في الغدة التوتية ويمكنها الاستجابة للمستضدات المعتمدة على الغدة التوتية

الخلية البدينة: Mast sell

خلية بيضاء من فصيلة المحببات تتوسط تفاعلات فرط التحسس. تحتوي الخلايا البدينة على مستقبلات للأجسام المضادة الأرجبة (IgE) يؤدي ارتباط هذه الأجسام المضادة بالمستضدات على سطح الخلايا البدينة إلى انفراط محتوياتها من الحبيبات وإفرازها في الدم. هذه الحبيبات أمينات نشطة تؤثر على الأوردة الدموية (مثل الهيستامين والهيبارين).

الخلية المتعددة: Pluripotent cell

خلية جذعية لها القدرة على إنتاج خلايا مختلفة.

خلية أولية بيضاء: Myeloblast, myelocyte

خلية غير ناضجة من النخاع العظمي تعطي مجموعة الخلايا البيضاء المتعددة النواة.

خلية بلازمية: Plasma cell

خلية مكتملة النضوج مصدرها خط نمو الخلايا الليمفاوية "ب" وتفرز كميات كبيرة من القلوبينات المناعية.

خلية بلعمية عصبية: Microglia

الخلايا البلعمية في الجهاز العصبي. بعض الباحثين أثبتوا وجود جزيئات مركب التوافق النسيجي II على هذه الخلايا.

خلية توتية أولية: Prothymocyte
الخلية الأولية من خلايا الغدة توتية المصدر الأساسي بهذه الخلايا هو النخاع العظمي في الإنسان والصفار الكيسي في الطيور.

خلية توتية: Thymocyte
خلية ليمفاوية متواجدة في الغدة التوتية ويتم تطورها ونضوجها وظيفياً وعند خروجها من الغدة التوتية تسمى خلايا "ت".

خلية جذعية: Stem cell
خلية متعددة الإمكانات يمكنها أن تنتج عدة أنواع من الخلايا المختلفة في تركيبها ووظائفها.

خلية حمضية: Eosinophil
خلية بيضاء بها نواة ذات فصين ويأخذ السايتوبلازم الصبغة الحمراء. غالباً ما توجد في مواقع الالتهابات الطفيلية.

خلية غير محددة: Null cell
نوع من الخلايا الليمفاوية لا توجد على سطحه علامات خلايا "ت" أو خلايا "ب".

خلية فاعلة: Effector cell
خلية بيضاء تستجيب لمنبه وتؤدي وظيفة مناعية دون الحاجة لتطور أو انقسام.

خلية كبيرة أولية: Megakaryocyte

خلية كبيرة متعددة النوايا تتكون من النخاع العظمي وتنفصل منها أجزاء لتكون الصفائح الدموية.

خلية ليمفاوية غير مبرمجة: Naïve Lymphocyte

خلايا ليمفاوية لم تتعرض لمستضدات محددة.

خلية ليمفاوية: Lymphocyte

كرية دم بيضاء من المجموعة الليمفاوية وتمثل الخلية الأساسية في الجهاز المناعي. هذه الخلايا لها القدرة على التعرض والتفاعل مع المستضدات بطريقة محددة.

خلية متحسسة: Sensitized cell

خلية تم تعرضها لإشارة منبهة مثل مستضد.

خلية وحيدة النواة: Mono cyte

خلية بلعمية بيضاء وهي مصدر الخلايا البلعمية الكبيرة في الأنسجة. تتوالد هذه الخلايا في النخاع العظمي.

د

داء القلوبينات: Gammopathy

اعتلال بروتين يتكون من قلوبينات مناعية غير عادية.

داخلي: Endogenous

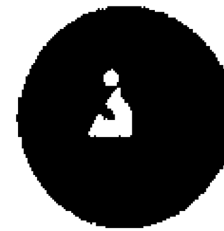
يكون مصدره داخل الميكروبات.

الدم: Blood

الجزء السائل من أنسجة الجسم ويتكون من سائل أصفر شاحب يسمى البلازما وكريات الدم الحمراء وكريات الدم البيضاء والصفائح الدموية.

ديكستران: Dextran

مركب من الجلوكوز ذو وزن جزيئي عالٍ. غالباً ما تكون هذه المستضدات غير معتمدة على خلايا "ت".



ذاتي المصدر: Autologous

نابع من نفس الشخص.

ذاتي: Auto-

مقدمة لكلمة تعني داخل الشخص.

الذاكرة المناعية: Immune memory

إمكانية الجهاز المناعي في إحداث استجابة سريعة عند التعرض لنفس المنبه المناعي وما يرتبط به من الشبه.

الذاكرة: Memory

إمكانية الجهاز المناعي في إحداث استجابة ثانوية محددة لمستضد سبق التعرض له.

الذئبة الحمراء: Lupus erythematosus

مرض مناعي ذاتي يتميز بوجود أجسام مضادة ذاتية ضد نواة الخلايا (ANA) (أنظر أيضًا مرض الذئبة الحمراء).

ذيفان تأقي: Anaphylatoxin

أجزاء صغيرة من بروتين المتممة الثالث (م3 أ) أو بروتين المتممة الخامسة (م5 أ) والتي تؤدي إلى إطلاق حبيبات الخلايا البدينة وإفراز وسائط أمينية ذات نشاط في الأوعية الدموية (vasoactive).

ذيفان داخلي: Endotoxin

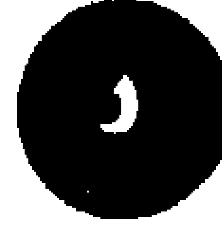
مركب دهني متعدد السكريات (LPS) يستخرج من الجدار الخارجي للميكروبات سالبة الجرام وله عدة آثار بيولوجية- ينبه الجهاز المناعي بطريقة غير محددة، ينبه خلايا "ب" في الفئران وينشط الخلايا المتممة بالمسار البديل.

ذيفان معالج: Toxoid

ذيفان معالج بطريقة تبطل مفعول أو تزيل الجزء السام من المادة.

ذيفان: Toxin

مادة سامة تتكون من الجزء الخارجي أو الداخلي للخلايا أو الأنسجة.



رابط : Ligand

أي جزيء يكون مركبًا مع جزيء آخر

راسب: Precipitin

المركب غير الذائب الذي يتكون من تفاعل مستضد ذائب، أنظر تفاعل الترسيب.

رصد مصلي لمستضد: Serologically defined (SD) determinant

مستضد تم التعرف عليه عن طريق استخدام المصل. بعض الأحيان يعني بذلك تحديد مستضدات النوع الأول من مركب التوافق النسيجي والتي يمكن رصدها بطرق تستخدم الخلايا أيضاً.

رفض الأعضاء المغروسة: Graft rejection

تفاعل مناعي ناتج عن غرس أنسجة غير متطابقة جينياً في مستقبل. يؤدي التفاعل إلى تحطيم ورفض الأنسجة المغروسة.

رفض الرقع الثاني: Second- set rejection

الرفض السريع للرقع المغروسة نتيجة تحسس المستقبل المسبق.

رفض الرقعة: Rejection

اغتراس رقعة غير ناجح بسبب تفاعل مناعي (خلطي وخلوي) ضد الأنسجة المغروسة.

Allograft

رقعة فصيلية:

أنسجة مغروسة بين أشخاص غير متطابقين جينياً ولكن من نفس الجنس. أيضاً تسمى رقعة متجانسة (homograft).

Xenogeneic

رقعة مصدرها فصيلة مختلفة

ز

Zymosan

زايموسان:

مستحضر من جدران خلايا الخميرة يؤدي لتنشيط المتممة بالمسار البديل.

س

Dominant

سائد:

موقع جيني يظهر أثره في حالة انتقاله

Lymph fluid

السائل الليمفي:

سائل عديم الخلايا يخرج من الشعيرات الدموية وتلتقطه الأوعية الليمفاوية ثم يدور عبر الشبكة الليمفاوية.

Tuberculosis

السل:

عدوى ممرضة بميكروب المتفطرة السلية.

سلسلة (كابا): Kappa (K) chain

السلسلة الخفيفة في القلوبين المناعي. وهي إحدى نوعي السلسلة الخفيفة (انظر سلسلة خفيفة) ويعتمد التقسيم على ترتيب الأحماض الأمينية في الجزء الثابت من السلسلة الخفيفة

السلسلة الثقيلة: Heavy chain

السلسلة التي تحتوي على وزن جزيئي عالٍ في المركبات الببتادية في القلوبينات المناعية- وهذه تحدد نوعية القلوبين المناعي.

سلسلة خفيفة: Light chain

سلسلة متعدد البيتايدات ذات وزن جزيئي منخفض متواجدة في طي القلوبينات المناعية. (انظر سلسلة لامبدا وسلسلة كابا)

السلسلة غير المتعددة: Invariant (Ii) chain

جزيئات مرتبطة بمركب التوالف النسيجي داخل النسيج الإندو بلازمي.

سلسلة لامبدا: Lambda (L) chain

سلسلة خفيفة في القلوبيات المناعية وهي إحدى السلسلتين الخفيفتين (انظر سلسلة كابا) ويعتمد التقسيم على ترتيب الأحماض الأمينية في الجزء الثابت من السلسلة الخفيفة.

سم أيفي: Poison ivy

نبات يؤدي لحدوث تحسس تلامسي نتيجة لوجود مادة بينتا ديكا كاتيكول في أوراقه.

سومات ذاتية: Autosomes
صبغات وراثية غير الصبغات الجنسية "x" و"y".

سيكيلنينز: Selectins
*جزيئات لاصقة على سطح الكريات البيضاء وترتبط بجزيئات بروتينية سكرية وجزيئات من الميوسين.

ش

الشري (أرتيكاريا): Urticaria
أورام واحمرار يحدث نتيجة تفاعل تحسس.

شعيرات دموية داخل جدار الإندوثيليوم: High endothelial post capillary venules (HEN).
أوعية دموية متخصصة تسمح بمرور الخلايا الليمفاوية إلى داخل البلارنجما .(Parenchyma).

شعيرات ما قبل الشرايين: Post- capillary venules
أوعية دموية صغيرة توجد في نهاية موقع الشرايين تنفذ من خلال جدرانها الخلايا الليمفاوية.

ص

صدمة تحسسية: Anaphylaxis
تفاعل فرط تحسس مباشر وجهازي يؤدي لصعوبة في التنفس وهبوط في الدورة الدموية.

صفائح دموية: Platelet or thrombocyte
جزء من خلية مشتقة من خلية ما قبل مرحلة الثرومبوسايت ووظيفتها تنشيط جهاز التجلط.

ط

الطحال: Spleen

* عضو ليمفاوي كثير الأوعية الدموية وعديم القنوات يقع في الجزء الأعلى من التجويف البطن من جهة اليسار وينقسم إلى لب أبيض (غني بالخلايا الليمفاوية) ولب أحمر (غني بكريات الدم الحمراء).

طفيل: Parasite

ميكروب يعتمد في بقائه على كائن حي.

ع

عالم المستضدات: Antigenic universe

مجموع الجزيئات الضدية التي يمكن أن يتعرف عليها الجهاز المناعي وهذه تشمل المستضدات المناعية (immunogens)، الهابينات (haptens) والمتحملات (tolerogens).

العامل «د»: «D»

رمز لإحدى مكونات مسار المتممة البديل.

عامل إزاحة خلية «ت»: T cell- replacing factor

جزيء تنتجه خلايا «ت»4 يؤدي إلى انقسام خلايا «ب».

العامل الروماتيدي: Rheumatoid factor (RF)

جسم مضاد للقلوبين المناعي موجه ضد قلوبين مناعي "ج" يتواجد في مصل المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتيدي وأمراض روماتيدية أخرى.

العامل الكيميائي الجاذب للخلايا البلعمية الكبيرة: Chemotactic factor for macrophages

عامل تنتجه خلايا "ت1" يؤدي لهجرة الخلايا البلعمية الكبيرة لمناطق الاستجابات المناعية الخلوية.

عامل النواة في خلايا «ت» المنشطة: Nuclear factor of activated T cells (NFAT).

عامل جيني داخل الخلية عندما يتم تنشيطه ويفقد الفوسفات وينقسم يتحرك من سايتوبلازم الخلية إلى النواة.

عامل تثبيط هجرة الخلايا: Migration inhibition factor (MIF)

بروتين تنتجه الخلايا الليمفاوية عند تفاعلها مع المستضدات، وهي تمنع هجرة الخلايا الليمفاوية الكبيرة.

عامل تنبيه النمو: Colony stimulating factor

جزيئات تنبيه نمو الخلايا.

عامل تنحر السرطان – ألفا (ع. ت.س–أ): Tumor necrosis factor TNF-α
مستحث خلايا تنتجه الخلايا البلعمية الكبيرة وخلايا "ت" وله عدة وظائف.

عامل منشط الصفائح الدموية: Platelet- activating factor (PAF)
مواد يتم إفرازها بطرق مناعية قادرة على تجميع وإطلاق الحبيبات من داخل الصفائح الدموية.

العدوى الميكروبية الانتهازية: Opportunistic infection
عدوى ميكروبية يسببها ميكروب في شخص لديه اعتلال في الجهاز المناعي.

علم الأمراض: Pathology
دراسة آلية حدوث الأمراض.

علم الأمصال: Serology
دراسة محتويات المصل لأغراض التشخيص.



غير الذات: Nonself
جزيئات، خلايا، أنسجة وأعضاء لا يتعرف عليها الجهاز المناعي كجزء من الذات. ونسبة للتنوع الواسع في الجينات فإن معظم الأشخاص يتعرف عليهم الجهاز المناعي لدى الآخرين كأنسجة أو خلايا غير ذاتية.

ف

فاس (ب. ت95): Fas (CD 95)

عضو في مجموعة مستقبلات عامل نخر السرطان (TNF reaptor) والتي تظهر على سطح الخلايا. ارتباط هذا الجزيء يؤدي إلى الموت المبرمج في الخلية التي تحمله.

فاكسينيا: Vaccinia

فيروس الجدري البقري ويحدث مرض محدود في الإنسان ولكنه يؤدي لمناعة ضد مرض الجدري.

فرط التحسس المباشر: Immediate hypersensitivity

تفاعل مناعي محدد يحدث في خلال دقائق إلى ساعات بعد التعرض للمستضد وهو متواسط بالأجسام المضادة.

فرط التحسس المتأخر: Delayed (type) hypersensitivity

تفاعل التهابي مناعي محدد يحدثه مستضد في جلد الأشخاص الذين لديهم مناعة. يأخذ 24-48ساعة حتى يتطور وهو متواسط بخلايا "ت" والخلايا البلعمية الكبيرة وليست بالأجسام المضادة.

فرط التحسس: Hypersensitivity

مصطلح يستخدم للحالات المناعية التي تؤدي لتلف في جسم المتلقي.

ABO blood groups

فصائل الدم:

مركبات كاربوهايدراتية مركبة على سطح كريات الدم الحمراء. يوجد على موقع أ، ب، و ثلاثة متغيرات. المتغير «أ» و»ب» ينتج الإنزيم كلايكوسايل ترانسيفيريز (glycosyl transferase) الذي ينتج بدوره أسيتايل قالاكتوزأمين وقالاتوز على التوالي (N- acetylgalactosamine -N- and galactose) بينما لا يستطيع المتغير "و" إنتاج إنزيم نشط.

Blood groups

فصائل الدم:

جزيئات على سطح كريات الدم الحمراء تختلف بين شخص وآخر من نفس الجنس وأهم فصائل الدم في الإنسان هي مجموعة "ألف" و"باء" و"واو ومجموعة العامل الريصي.

Allo

فصيلي:

مقدمة لكلمة تعني بين أشخاص مختلفين في التركيب الجيني ولكن من نفس الفصيلة.

Human immunodeficiency virus (HIV)

فيروس نقص المناعة الإنساني:

الفيروسات المرتدة التي تسبب متلازمة نقص المناعة المكتسبة.

ق

(ق. م. أ) المفرز: Secretory IgA

ثنائي من جزيئات (ق. م. أ) بحجم ترسيب ١١ سي ويرتبط بسلسلة رابطة (جي) ومكون إفرازي.

القشرة: Cortex

الجزء الطرفي للعقد الليمفاوية أو الغدة التوتية.

قصور المناعة الحاد المزدوج: Severe combined immunodeficiency (SCID)

اعتلال جيني متنحي في الخلايا الجذعية يؤثر على خلايا «ت» و«ب» ويمكن أيضاً أن يحدث نتيجة لاعتلال في الجينات الجنسية (X- linked)

القصور المناعي: Immunodeficiency

قصور جيني في خلايا أو أنسجة تؤدي لعدم تمكن الجهاز المناعي من الاستجابة لمنبه أو منبهات معينة.

قصور مناعي: Immune deficiency

قصور في الاستجابات المناعية نتيجة لأسباب خارجية أو أسباب جينية.

Fd fragment

قطعة «د».

النهاية الأمينية، جزء ناتج من تفكيك إنزيم البابين للسلسلة الثقيلة من القلوبين المناعي. هذا الجزء عند التصاقه برابط ثنائي السلفايد مع سلسلة خفيفة يكون الجزء الرابط للمستضد.

Fc fragment

القطعة الثابتة:

يؤدي معالجة القلوبينات المناعية بإنزيم البابين (papain) إلى فصل السلسلتين الثقيلتين وفقدان الجزء الذي يرتبط بالمستضد. تحتوي هذه القطعة على الجزء المنشط للمتممة وتقوم بوظائف حيوية مهمة في القلوبين المناعي الكامل.

Transport piece

القطعة الناقلة:

عديد ببتايدات مرتبط بالقلوبين المناعي «أ» المفروز ولكن ليس مع القلوبين المناعي «أ» المصلي. أيضاً تسمى المكون الإفرازي.

Gamma (….) globulin

قلوبين «قاما»:

قلوبينات "قاما" تتحرك ببطء عند تعرضها لتيار كهربائي وتضم معظم جزيئات القلوبينات المناعية يستخدم هذا اللفظ ليضم كل أنواع القلوبينات المناعية.

قلوبين مناعي: Immunoglobulin

الأنواع المختلفة من القلوبيات المناعية التي تقوم بنشاط الأجسام المضادة.

القلوبينات المناعية الوريدية: Intravenous immunogloblin

طريقة علاجية لدعم النقص في القلوبينات المناعية عن طريق الحقن الوريدي.

قوة الارتباط: Avidity

مقياس لقوة ارتباط الجسم المضاد بالمستضدات والتي تضم تفاعل عدة جزيئات مختلفة. (انظر قابلية الارتباط (affinity).

القوة الرابطة: Valence

مصطلح يستخدم لجزيئات الأجسام المضادة ويوضح عدد جزيئات المستضد التي يمكن لجزيئات الجسم المضاد الارتباط بها. القلوبينات المناعية (ج) و (ي) و (د) و (أ) المصلية لها قوة ارتباط تساوي (ي. القلوبين المناعي (أ) المفروز له قوة ارتباط تساوي (2) والقلوبين المناعي (م) المصلي له قوة ارتباط تساوي (10).

القوة الضدية: Antigenicity

خاصية في مادة تسمح لها بالتفاعل مع جسم مضاد أو مستقبل مستضد على خلايا "ت"، ولكن ربما لا يؤدي المستضد لإحداث استجابة مناعية، انظر المستضدات المناعية (immunogen).

قيح: Pus

سائل يتكون نتيجة الالتهابات ويحتوي على كريات دم بيضاء.

القيمة «س»: S value

معدل الترسيب الثابت 1×10^{-13} ويستخدم لقياس كمية البروتين عن طريق جهاز التدوير.



كاسبيزيس: Caspases

إنزيمات بروتينية داخل الخلايا مرتبطة بمسارات موت الخلايا المبرمج.

كالنيكسين: Calnexin

بروتين حامل يوجد في الشبكة الإندوبلازمية.

كريات دم بيضاء: White blood cells

خلية بيضاء.

كورو: Kuru

مرض مرتبط بالبريونز في الإنسان (Prions)

اللاكتين رابط – المنان: Mannan-binding lectin (MBL)

من بروتينات المرحلة الحادة التي ترتبط بمادة المنان ويمكنها تنشيط بروتينات المتحمة وهي بروتينات هامة في المناعة الفطرية.

ل

لايسوزايم: lysozyme

إنزيم يتواجد في حبيبات الخلايا متعددة النواة في الخلايا البعلمية الكبيرة، في سائل الدموع وفي سائل اللعاب ويؤدي هذا الإنزيم إلى تحطيم بعض البكتيريا ولا سيما المكورات موجبة الجرام وذلك بفضل حامض اليوراميك والجلوكوز الأميني الذي يتواجد في جدر البكتيريا ويفعل هذا الإنزيم عمل بروتينات المتممة على البكتيريا.

لايسوسوم: lysosome

جزيء سايتوبلازمي يتواجد في عدة أنواع من الخلايا. ويحيط به غشاء دهني بروتيني ويحتوي على عدة إنزيمات وتقوم بدر هام في عملية الهضم داخل الخلايا.

اللب الأبيض: white pulp

المنطقة الغنية بكريات الدم البيضاء في الطحال.

اللب الأحمر: Red pulp

جزء من الطحال تتركز به كريات الدم الحمراء.

اللب: Medulla

الجزء الداخلي (المركز) في العقدة الليمفاوية أو الغدة التوتية ويحتوي على فجوات ليمفاوية وحبال.

اللوز: Tonsils

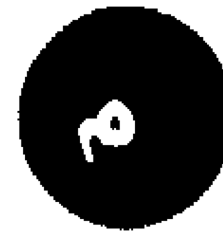
مجموعة أنسجة ليمفاوية ولا سيما تجمع الأنسجة الليمفاوية حول مدخل الحلق.

متلازمة الصدمة الذيفانية (Toxic shock syndrome)

تفاعل ذيفاني عام للمكورات العنقودية الذهبية يؤدي لإنتاج كمية كبيرة من المستحثات من خلايا "ت"4.

ليكتين: lectin

واحدة من عدة منتجات نباتية ترتبط بالخلايا ويتم ذلك عبر مواقع ارتباط بواسطة سكريات محددة.



ما قبل خلايا «ب»: Pre- B cells

خلايا غير مكتملة النمو في مسارها لتصبح خلايا "ب"، وعلى عكس خلايا "ب" تتواجد القلوبينات المناعية في داخل السايتوبلازم.

المادة الخارقة: Perforin

يتم إنتاجها بواسطة الخلايا الطبيعية القاتلة والخلايا الليمفاوية الفاتكة وتتجمع هذه المادة على سطح الخلايا المستهدفة وتؤدي لحدوث ثقوب وهي آلية هامة في القتل المتواسط بالخلايا.

مادة الفلوريسين المتألقة: Fluorescein (FITC)

جزء عضوي يمتص الضوء في الطيف 485 ويبعث ضوء في الطيف 535. تم الاستفادة من هذه الخاصية مناعياً حيث إن معالجة هذه المادة بالسيونيت (isothiocyanate) وتفاعلها مع ألفا وإبسيلون أميني يمكن استخدامها كمادة معنونة للأجسام المضادة أو المستضدات.

مادة بوكوييد: Pock weed mitogen

مادة ليكتين مستخلصة من البوكوييد وتؤدي لتنبيه خلايا "ت" و"ب".

المايكرو قلوبين «بيتا 2»: B2- microglobulin

مركب عديد الببتايدات (12٫000- دالتون) يشابه تركيب الأحماض الأمينية به السلسلة الثقيلة في القلوبينات المناعية ويوجد مرتبطاً بمستضدات التوافق النسيجي على سطح الخلايا.

مايلوما: Multiple Myeloma

مرض يتكون من بروتين في المصل، فقر دم وتحلل في العظام.

مايلوما: Myeloma

خلية بلازمية ورمية- سرطان الخلايا المنتجة للقلوبينات المناعية.

متحملة: Tolergen

مادة تؤدي لحدوث تحمل مناعي.

متعدد الفصيلة: Hetero logo us

من شخص آخر، أو فصية متوالدة أو جنس. بعض الأحيان يستخدم اللفظ ليعني جزيء حامل مختلف (different carrier).

متعدد النسيلة: Polyclonal

متلازمة دي جورج: DiGeorge syndrome

علة جينية في نمو الغدة التوتية تؤدي إلى فقدان التفاعلات المناعية المعتمدة على خلايا "ت".

متلازمة شيدياك- هيقاشي: Chediak- Higashi syndrome

مرض به قصور في الخلايا البلعمية لعدم تمكنها من تحطيم الميكروبات بعد ابتلاعها وذلك نتيجة اعتلال بأغشية اللايسوسومات (الحويصلات البلعمية).

متلازمة فرط القلوبينات المناعية «م»: Hyper IgM syndrome

مرض مرتبط بالصبغة الجينية- X ويكون لدى الشخص تركيز عال من القلوبينات المناعية "م" وتركيز منخفض من القلوبينات المناعية "أ" و"ج" ويعود ذلك لخلل في مقابل باقة التميز 40 (باقة تميز 154).

متلازمة قصور المناعة المكتسبة: AIDS

مرض فتاك وحاد يصيب الإنسان نتيجة الإصابة بفيروس ريتروفايرس (retrovirus) (كان يسمى في السابق (.... -HTLV) والآن يسمى (HIV). يصيب الفيروس انتقائياً خلايا "ت4" الليمفاوية والخلايا البلعمية الكبيرة- تم اكتشافه في الولايات المتحدة الأمريكية مبدئياً كمرض يصيب الشاذين جنسياً وقد انتشر المرض الآن بشكل وبائي في كل أنحاء العالم من أوساط الذين يمارسون العادات الجنسية الخاطئة. تؤثر فترة الكمون الطويلة (غالباً أكثر من 5 سنوات) قبل ظهور الأعراض على وبائيات المرض.

متلازمة ويسكوت ألدريخ: wiskot-aldrich syndrame

مرض مرتبط بالصبغات الوراثية الجنسية وبه فقدان لخلايا (ت) و (ب) مما يؤثر على إنتاج القلوبين المناعي (م) بالتحديد.

متلازمة: Ataxia telangectasia

متلازمة مركبة من اعتلالات عصبية ومناعية وتضم عدم توازن في التحكم في عمل العضلات (ataxia) وتوسع في أوعية الشعيرات الدموية (telangectasia).

المتممة: Complement

مجموعة من البروتينات في المصل يتم تنشيطها بالتوالي بالمعاقد المناعية المكونة في الأجسام المضادة والمستضدات أو عن طريق بعض مكونات الميكروبات (المسار البديل) ومسئولة عن عدة آليات دفاعية حيوية مثل التحلل، تحفيز البلعمة جذب الكريات البيضاء والالتهاب الخ.

متوافق نسيجياً: Histocompatible

إمكانية اغتراس أنسجة بين شخصين بدون أن يتم رفض لعملية الاغتراس.

* جينات الخلايا البيضاء البشرية (ج. خ. ب): (HLA)

مجموعة (إس أر. سي) تايروسين كاينيز: Src family tyrosine kinase

تايروسين كاينيز مرتبط بالمستقبلات على سطح الخلايا ويحتوي على أجزاء تسمى (س. هـ. 1) (س. هـ. 2) و(س. هـ. 3)ز

المحدد الضدي (قمة المستضد): Epitope

موقع واحد محدد في المستضد والذي يرتبط مع الموقع المقابل على الأجسام المضادة. توجد عدة مواقع محددة على جزيئات المستضدات.

محدد المستضد: Antigenic determinant

أقل جزء من المستضد يكفي التعرف عليه لإحداث استجابة مناعية أيضاً يعرف باسم الجزيء الضدي (epitope) وفي المعتقد أن جزء صغير من المستضد ما بين 4– 6 أحماض أمينية.

محدد المستضد: Determinant

جزء المستضد الذي يرتبط بالجزء المقابل في القلوبينات المناعية أو الذي يتم التعرف عليه بواسطة المستقبلات على خلايا "ت".

محرك خلايا: Mitogen

مادة تحفز الخلايا الليمفاوية على التكاثر بدون وجود مستضد.

محركات الخلايا الوحيدة: Monokine

مواد ذائبة تفرزها الخلايا وحيدة النواة والخلايا البلعمية الكبيرة.

محفز بلعمة: Opsonin

أي مادة تساعد على تحفيز البلعمة. الأجسام المضادة محفزات بلعمة تتواجد طبيعياً في الجسم.

محفز: Adjuvant

عدة أنواع تحقن مع المستضد لتزيد من فعاليته في إحداث استجابة مناعية. تضم هذه ميكروبات ميتة (بوردينيلا أو المتفطرة السلبية) أو منتجات بكتيرية (مثل الذيفان الداخلي) أو مركبات (مثل مركب فروند الكامل (Freunds adjuvant) ومركبات تحتوي على الألومنيوم).

المدى التعرفي: Repertoire

مجمل المستضدات التي يمكن التعرف عليها بالجهاز المناعي في الإنسان.

مراكز تكاثر: Germinal centers

مجموعة من الخلايا الليمفاوية والخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا البلازمية النشطة والتي تظهر كنواة أولية في الأنسجة الليمفاوية عبر التنبيه بمستضد.

مرض «بروتون» عديم القلوبينات المناعية: Brutons agammaglobulinemia

اعتلال جيني مرتبط بالصبغة الوراثية– X، يؤدي لعدم إنتاج خلايا "ب" والقلوبينات المناعية.

المرض الحبيبي المزمن: (CGD) Chronic granulomatous disease

مرض وراثي يصيب الخلايا البلعمية. يؤثر على الخلايا العدلية والخلايا البلعمية الكبيرة فلا تستطيع إنتاج أيون السوبر أوكسايد (Superoxide) وبالتالي تفقد القدرة على قتل الميكروبات التي تم ابتلاعها.

* (cis): جينين مرتبطين بصبغة وراثية واحدة. (على عكس مصطلح .trans).

مرض الذئبة الحمراء: Systemic lupus erythematosus

مرض مناعي ذاتي يتميز بإنتاج أجسام مضادة ذاتية لعدة مستضدات ذاتية ولاسيما الـ (د. ن. أ).

مرض المبيضات: Candidiasis

مرض فطري تسببه المبيضات البيض يصيب أغشية الفم والبلعوم ويتميز بغشاء أبيض.

مرض المصل: Serum sickness
متلازمة تحدث نتيجة لترسب المعاقد المناعية وحدوث التهاب متواسط بالمتممة في الأوعية الدموية والكلى.

مرض قريفز: Myathenia gravis
مرض مناعي ذاتي يؤدي لإنتاج أجسام مضادة لمستقبلات أسيتايل كولين في نهايات الخلايا العصبية في العضلات وينتج عن ذلك ضعف مطرد في العضلات ووفاة المريض.

مرض قريفز: Graves disease)
مرض مناعي ذاتي تتكون فيه أجسام مضادة لمستقبلات الهرمون في الغدة الدرقية. يؤدي ذلك لإفراز هرمون الثايروكسين ومرض فرط نشاط الغدة الدرقية.

مرض كروتز فيلد- جاكوب: Crutz feld- Jacob disease (CJD)
مرض مرتبط بالبريونز (Prions) من الإنسان.

مرض مناعي ذاتي عصبي: Multiple sclerosis
مرض مناعي ذاتي يصيب الجهاز العصبي ويؤدي إلى زوال الأغشية الواقية للخلايا العصبية.

مرض مناعي ذاتي: Autoimmune disease
تلف في الأنسجة والتهابات ناتجة عن استجابات مناعية ذاتية تؤدي لظهور أعراض سريرية واعتلالات مرضية.

مرض وحيدة النواة: Mononucleosis

مرض يتميز بكثرة الخلايا الليمفاوية غير الطبيعية والتي تضم خلايا"ت8" وخلايا طبيعية قاتلة بالإضافة إلى تضخم الطحال والغدد الليمفاوية وذلك نتيجة للإصابة بفيروس إيبستاين بار (EBV).

المركب المهاجم للأغشية: Membrane attack complex (MAC)

المركبات النهائية في بروتينات المتممة (م5 ب876) التي تكون جزيئًا مركبًا ثابتًا وتعمل كقاعدة للمركب المحلل النهائي في المتممة (م9).

مركب جينات الكريات البيضاء الإنسانية: Human leukocyte antigen (HLA) complex

مركب التوافق النسيجي الرئيس في الإنسان.

مسار البروبيردين: properdin

انظر المسار البديل للمتممة.

مسار اللاكتين رابط- المنان: Mannan- binding lectin pathway.

مسار لتنشيط بروتينات المتممة عن طريق رابط المنان.

مسار المتممة البديل: (Alternative complement pathway)

تنشيط المتممة عن طريق ارتباط بروتين المتممة الثالث (م3) والعامل "ب" مع جزيئات ميكروبية ذات نمط متكرر (PAMP- Pathogen associated molecular pattern).

مسار المتممة التقليدي: Classical complement pathway
آلية تنشيط المتممة بمركبات المستضدات والأجسام المضادة التي تضم ارتباط م1، م4 وم2 لتنشيط م3.

مسار تكاثر: Germ- line
المسار الجيني لشخص أو خلية.

مسببات حرارة: Pyrogens
مواد من البكتريا (ذيفانات داخلية) تؤدي لارتفاع درجة حرارة الجسم.

مستحثات الخلايا الليمفاوية: lymphokines
مجموعة مواد تنتجه الخلايا الليمفاوية ولها تأثيرات متعددة على خلايا أخرى.

مستحثات الخلايا: Cytokines
جزيئات بروتينية تعمل كموصلات رسائل بين الخلايا وتؤثر على حركتها.

مستضد اغتراس: Transplanation astigen
مستضدات التوافق النسيجي.

مستضد فصيلي: Alloantigen
مستضد من شخص مختلف أو من نسيلة مولدة من نفس الجنس. هذه المستضدات تنتج من تعدد أنواع الجينات البشرية على سبيل المثال جزيئات مركب التوافق النسيجي.

مستضد متعدد: Heterophil antigen

مستضد يتواجد في ميكروبات مختلفة أو خلايا مختلفة أو جزيئات مختلفة.

مستضد متفوق: Superantigen

جزيئات تنبه خلايا "ت" بالارتباط مع جزء من مستقبل الخلية غير موقع ارتباط المستضد.

مستضد مرحلي: Differentition antigen

مستضد سطحي يتم التعرف عليه بواسطة الأمصال ويظهر في مرحلة معينة من تطور الخلية.

مستضد مناعي: Immunogen

مادة يؤدي حقنها في حيوان إلى حدوث استجابة مناعية.

مستضد: Antigen

جزيء أو بعض من جزيء يتم التعرف عليه بالجهاز المناعي. هدف محدد للاستجابة المناعية. يمكن أن يتكون المستضد من عدة جزيئات ضدية (epitopes) (انظر محدد المستضد (determinant)، جزيء ضدي (epitope)، مستضد مناعي (immunogen).

مستضدات الاغتراس المسرطنة المحددة — Tumor specific transplantation antigens TSTA or TSA

مستضدات توجد على أغشية الخلايا السرطانية ولا توجد في الخلايا الطبيعية من الشخص نفسه أو في أشخاص متطابقين جينياً وتحدث تفاعلات مناعية ضدها.

مستضدات التحسس: — Allergen

المستضدات التي تؤدي لحدوث أمراض الحساسية.

مستضدات ورمية (سرطانية): — Neoantigens

مستضدات غير ذاتية تتواجد على أنسجة الخلايا الخارجية وترتبط بالسرطان.

مستقبل القطعة الثابتة: — Fc receptor

مستقبل القطعة الثابتة في القلوبين المناعي ويوجد في عدة أنواع من الخلايا الليمفاوية.

المستقبل المرتبط بالتايروسين كاينيز: — (Receptor- associated tyrosine kinase)

يرتبط عبر ذيول بمواقع (إس. أر. سي) داخل الخلية.

مستقبل خلايا «ب»: — B- cell receptor

قلوبين مناعي يتم إنتاجه ويظهر على سطح خلايا «ب» ويؤدي وظيفة مستقبل للمستضدات.

مستقبل خلية «ت»: — T- cell receptor

جزيء متعدد ثنائي يتكون من سلاسل (ألفا- بيتا) أو(قاما- دلتا).

مستقبل م3: موقع على سطح خلايا "ب" والخلايا البلعمية يرتبط ببروتين المتممة الثالث المنشط أو أجزاء من "م3".	C3 Receptor (C3R)
مستقبل: مركب مناعي كيميائي يوجد على سطح الخلايا المناعية.	Receptor
مستقبلات النمط المتكرر: مستقبلات تتحكم فيها جينات وتظهر على عدة كريات دم بيضاء وظيفتها التعرف على جزيئات متواجدة على عدة ميكروبات وعلى الخلايا المحطمة أو الخلايا المصابة بعدوى الميكروبات.	Pattern recognition receptors
مستقبلات شبيهة «بتول»: مجموعة من مستقبلات النمط المتكرر والتي يمكنها التعرف على أنواع مختلفة من مركبات الفيروسات والبكتيريا والفطريات.	Toll-like receptors
مستقبلات مناعية معتمدة على التايروسين في تنشيطها (أيتامز) :	Immnoreceptor tyrosine activaion
مسمم الليمفاويات: مستحث ليمفاويات (عامل نخر السرطان – بيتا) يؤدي مباشرة للتحلل. يتم إفرازه عن طريق الخلايا الليمفاوية المنشطة.	lymphotoxin

مصل مضاد: Antiserum

الجزء السائل من الدم الذي لا يحتوي على خلايا (مصل) ولكن يحتوي على أجسام مضادة محددة. يتم تحضير هذه الأمصال المضادة عن طريق التحصين بالمستضدات.

المصل: Plasma

الجزء السائل في الدم ويحتوي عل ماء وأملاح وبروتينات وعوامل تجلط.

مصل: Serum

الجزء السائل من الدم بعد إزاحة الخلايا والألياف (الفايبرين).

مضاد الهستامين: Antihistamine

مادة صيدلانية (ليست جسمًا مضادًا) تبطل مفعول الهستامين.

مضاد ذيفان: Antitoxin

أجسام مضادة دفاعية تبطل مفعول ذيفانات بروتينية ذائبة في الميكروبات.

المعاقد المناعية: Immune Complexes

انظر مركبات المستضدات والأجسام المضادة.

المعالجة: Processing

احتواء المستضد وتفكيكه بواسطة خلايا المستضدات حيث يتم تقديمه كمستضد محفز.

يمكن للخلايا البلعمية الكبيرة معالجة المستضدات وتقديمها للخلايا الليمفاوية مرتبطة بجزيئات التوافق النسيجي الذاتي.

مقدمة تعنى بين الفصيلة الواحدة: Xeno

مكون إفرازي: Secretory Componsnt

جزيء وزنه 70 كيلو دالتون تنتجه الخلايا الطلائية ويرتبط بالقلوبينات المناعية المفروزة مثل (و. م. أ) أيضاً تسمى القطعة الناقلة.

المناعة الخلطية: Humoral immunity

الاستجابة المناعية التي تتكون من جزيئات فعالة ذائبة مثل الأجسام المضادة والمتممة.

المناعة الدفاعية: Protective immunity

مقاومة عدوى ميكروبية معينة نتيجة عدوى سابقة بنفس الميكروب أو نتيجة لتطعيم.

المناعة السلبية: Passive immunity

المناعة التي تنتقل لشخص عن طريق المصل أو الخلايا المناعية على عكس الخلايا النشطة.

المناعة الطبيعية: Natural Immunity

مناعة تحدث دون الحاجة لتعرض أولي لمستضدات.

المناعة المكتسبة: Adaptive immunity

قدرة الجهاز المناعي على اكتساب حماية محددة نتيجة تحصين أو عدوى ميكروبية.

المناعة النشطة: Active immunity

هي المناعة التي تحدث لدى الشخص نتيجة تنبيه واستجابة الجهاز المناعي لديه للتمييز بينها وبين المناعة السلبية.

مناعة خلوية: Cellular immunity

المناعة: Immunity

تحرك نشط تقوم به الكريات البيضاء ومنتجاتها للتخلص من ميكروب أو مادة غريبة.

مناعي ذاتي: Autoimmune

استجابات مناعية موجهة ضد أنسجة وخلايا وسوائل الشخص ذاته.

منشط مركب التوافق النسيجي II. MHC class II transactivator (CIIYA)

بروتين ينشط جينات إنتاج مركب التوافق النسيجي II.

المنطقة (خ. ث): CL region

منطقة في السلسلة الخفيفة من القلوبينات المناعية يكون فيها تركيب الأحماض الأمينية ثابتًا في أنواع مختلفة من الأجسام المضادة.

المنطقة المتغيرة في السلسلة الثقيلة: VH region

المنطقة في السلسلة الثقيلة التي يتغير فيها تسلسل وترتيب الأحماض الأمينية.

المنطقة المتغيرة في السلسلة الخفيفة: VL region

المنطقة في السلسلة الخفيفة التي يتغير فيها تسلسل وترتيب الأحماض الأمينية.

منطقة المفصل: Hinge region

الجزء من القلوبين المناعي الذي يقع بين الجزء الذي يرتبط بالمستضد والجزء الذي يقوم بالوظائف البيولوجية وقد أعطى هذا الوصف نسبة لمرونته ويرجع السبب لوجود حمض البرولين الأميني في هذا الموقع.

مهيأ: Primed

تعني حيوانات أو مجموعة خلايا تم تعرضها لمستضد ولديها قابلية إحداث تفاعل ثانوي.

مواقع ارتباط المستضد: Fab fragment

تؤدي معالجة القلوبينات المناعية بإنزيم "الببسين" (pepsin) إلى فصل السلسلتين الخفيفتين وجزأين من السلاسل الثقيلة. وتحتوي هذه القطعة على موقعين لارتباط المستضد ولكنها تفتقد الجزء الثابت من القلوبين المناعي "Fc".

المواقع المميزة: Privileged sites

موقع داخل الجسم غير معرض للرصد المناعي بحكم وضعه التشريحي.

موت الخلايا المبرمج: Programmed cell death

موت الخلايا المبرمج من داخل الخلية.

موت مبرمج: Apoptosis

موت الخلايا المبرمج الذي يتبع سلسلة من الخطوات تضم تحلل الحمضي النووي، تكثف النواة، ونتوء الغشاء البلازمي مما يؤدي لبلعمة الخلية. هذا النوع من موت الخلايا لا يؤدي لحدوث استجابة التهابية.

موقع : Locus

موقع في الصيغة الوراثية تتواجد فيها جينات لصفة معينة.

موقع ارتباط المستضد: Antigen binding site

موقع جزيء الجسم المضاد الذي يرتبط بالجزء المقابل من الجزيء الضدي للمستضد والذي يقع في جزء الجسم المضاد الذي يحتوي على موقع الارتباط.

موقع ارتباط المستضد: Fab fragment

تؤدي معالجة القلوبينات المناعية بإنزيم (papain) "البابين" إلى فصل سلسلة خفيفة وجزء من السلسلة الثقيلة تحتوي على موقع واحد للارتباط بالمستضد.

موقع الارتباط: Binding site

يمثل هذا الموقع الجزء من المستقبل (مستقبل خلايا "ت" أو جزيء القلوبين المناعي) الذي يبدي قابلية ارتباط عالية بالجزء المقابل.

موقع الموت: Death domain

موقع في جزيئات بروتينية مرتبطة بمسار الموت المبرمج في الخلايا. وقد تم زيادة تعريفها لتضم ارتباطات بروتينية- بروتينية.

موقع: Domain

موقع محدد في القلوبين المناعي يحتوي حوالي 110 حمض أميني ويرتبط بثنائي السلفايد في وسطه تقريباً يضم 60 قاعدة.

ن

الناقلات المرتبطة بمعالجة المستضد (نمم-1 ونمم-2) (تاب-1 وتاب-2): Transporters associated with antigen processing

بروتينات مرتبطة بـ (أى تي بي) (ATP) ومعنية بنقل ببتايدات المستضدات القصيرة في الحويصلات داخل السابتوبلازم إلى داخل الغشاء الإندوبلازمي حيث يتم تحميلها داخل جزيئات مركب التوافق النسيجي من النوع الأول (م.ت.ن I).

نسيج فابريشص: Bursa of Fabricius

عضو ليمفاوي في نهاية الجهاز الهضمي في الطيور يؤثر على تطور خلايا "ب". نقى العظام هو الجزء المقابل في الإنسان Bystander.خلية أو نسيج غير مرتبط بتفاعلات مناعية ولكن وجوده بقرب منطقة التفاعل يعرضه للتلف.

نسيلة: Clone

مجموعة متطابقة جينيًّا ووظيفيًّا من الخلايا منحدرة كلها من خلية واحدة.

نظرية الاختيار النسيلي: Clonal selection theory

اختبار يشرح طبيعة الاستجابة المناعية حيث إن التنوع بين الخلايا للتعرف على مستضدات محددة متواجد قبل تعرض الخلايا للمستضدات التعرض لنفس المستضد في فترة لاحقة يؤدي لتكاثر الخلايا المحددة للمستضد.

نظرية القاعدة: Template theory

تقترح النظرية أن الخلايا الليمفاوية تستخدم المستضدات كقالب لتركيب شكل المستقبل استبعدت هذه عند اكتشاف أن كل خلية ليمفاوية تحمل مستقبلًا مستضدًا محددًا ومختلفًا.

نظرية المسار الجيني: Germline theory

التفسير المقترح لمستقبلات التنوع والتي تحتوي على كل الجينات المسئولة عن كل المستقبلات المحتملة والتي تتواجد بصورة مكتملة وقابلة للانتقال في الجينوم.

نقص تعداد الخلايا المحايدة: Neutropenia

نقصان تعداد الخلايا المحايدة إلى أقل من 1000 خلية في المليمتر وذلك مؤشر على خطورة التعرض لعدوى ميكروبية.

نقطة التوازن: Equivalence

نسبة تركيز الأجسام المضادة والمستضدات التي يحدث فيها أعلى ترسيب.

نقى العظام: Bone marrow

الخلايا الجذعية مصدر كل الخلايا في الدم. الخلايا الليمفاوية التي تتكاثر في هذا الموقع تسمى خلايا "ب" وتنتج هذه الخلايا القلوبينات المناعية.

نوع (أجسام مضادة): Class (antibody)

الأنواع الرئيسية للقلوبينات المناعية (ق. م) (ق. م. م)، (ق. م. ج)، (ق. م. أ)، (ق. م. ر)، (ق. م. ي).

النوعII من الجزيئات: Class II molecules

منتجات مستضدات الخلايا البيضاء البشرية هـ ل أ- د/ در (HLA- D/DR). تتكون هذه من سلسلة ألفا (تقريباً 33ر000 دالتون) وسلسة بيتا (تقريباً 28ر000 دالتون) انظر أيضاً مستضدات (Ia).

النوع III من الجزيئات: Class III molecules

بروتينات المتممة (م2، م4 والعامل ب) وتنطبع بجينات داخل مركب التوافق النسيجي.

النوع I من الجزيئات: Class I molecules

مستضدات الاغتراس التقليدية أو جزيئات مركب التوافق النسيجي (MHC molecules). سكريات بروتينية تقريباً 45ر000 دالتون. منتجات مواقع مستضدات الخلايا البيضاء البشرية هـ ل أ- أ، هـ ل أ- ب وهـ أ ج.(HLA- A, HLA-B, HLA, C).

النوع السائد: wild type

النوع الفرعي من الجينات الذي يتواجد غالباً بصورة طبيعية ويسمى افتراضاً طبيعي.

نوع فصيلي: Allotype

موقع في تركيب السلسلة الثقيلة لقلوبين مناعي أو في السلسلة الخفيفة والذي يختلف بين شخص وآخر أو من نسيلة مولدة من نفس الجنس. ويمكن أن يستخدم هذا الموقع كعلامة في الدراسات الجينية.

نوع محدد: Idiotype

محدد المستضد على جسم مضاد محدد وهو يميز هذا الجسم المضاد في الأجسام المضادة الأخرى حتى من نفس النوعية ويقع في الجزء الذي يرتبط بالمستضد.

نوعية: Isotype

أنواع القولبينات المناعية

هـ2 أو هـ-2: (H2 or H-2)

مركب التوافق النسيجي الرئيس في الفئران.

هـ2 ك، هـ2 د، هـ2 ل: H2K, H2D, H2L

النوع الأول لمركب التوافق النسيجي في الفئران ويقابله في الإنسان جينات الخلايا البيضاء أ وب وس (HLA-A, HLA-B, HLA-C).

هجرة الخلايا: Diapedesis

خروج الخلايا عبر جدار الأوعية الدموية.

هيستامين: Histamine

مادة أمينية توجد في أنسجة النباتات والحيوانات وتؤدي لتوسعة الأوعية الدموية وبالتالي لانخفاض ضغط الدم.

الهيكل النسيجي: Reticulum

*الإطار أو الأجزاء المكونة لنسيج أو عضو.

وحيد النسيلة: Monoclonal

أجسام مضادة مصدرها نسيلة واحدة من الخلايا ويستخدم هذا المصطلح لوصف الأجسام المضادة الناتجة من الخلايا المهجنة.

ورم محبب: Granuloma

تجمع كثيف لخلايا بلعمية كبيرة والتي تلتحم في شكل خلايا متضخمة وبعض الأحيان تحتوي خلايا ليمفاوية وخلايا بلازمية. تظهر هذه الأورام المحببة في الالتهابات الميكروبية المزمنة مثل الدرن والزهري.

وسائط الخلايا البيضاء: Interleukin

لفظ يطلق على مجموعة ببتايدات ...... يتم إنتاجها بالخلايا الليمفاوية النشطة والخلايا وحيدة النواة.

وعاء ليمفاوي خارج: Efferent lymphatic vessel

جزء من الدورة الليمفاوية. يوجه السوائل والخلايا البيضاء إلى خارج العضو الليمفاوي.

الومضة التنفسية: Respiratory burst

التغيير الأيضي الذي يحدث في الخلايا المحايدة والخلايا البلعمية الكبيرة بعد ابتلاعها لجزيئات مطعمة.

ثانياً: إنجليزي- عربي

A

ABO blood groups	فصائل الدم
Absorption	الامتصاص
AIDS	متلازمة قصور المناعة المكتسبة
Activated lymphocytes	الخلايا الليمفاوية المنشطة
Activated macrophages	الخلايا البلعمية المنشطة
Activation	التنشيط
Active immunity	المناعة النشطة
Acute Phase Proteins	بروتينات المرحله الحادة
Adaptive immunity	المناعة المكتسبة
Adherent cells	الخلايا الملتصقة
Adhesion molecules	الجزيئات اللاصقة
Adjuvant	محفز
Afferent Lymphatic vessel	أوردة ليمفاوية واردة
Affinity	قابلية الارتباط
Agammaglolulinaemia	انعدام القلوبين المناعي
Allelic exclusion	إقصاء نوعية جينية
Allergen	مستضدات التحسس
Allergy	الحساسية
Allo-	فصيلي
Alloantigen	مستضد فصيلي
Allograft	رقعة فصيلية

Allotype	نوع فصيلي
Alternative complement pathway	مسار المتممة البديل
Anamnestic response	استجابة متسارعة
Anaphylactoid reaction	تفاعل شبيه بالصدمة التحسسية
Anaphylaxis	صدمة تحسسية
Anaphylatoxin	ذيفان تأقي
Anergy	انعدام التفاعل
Antibody	جسم مضاد
Antigen	مستضد
Antigen binding site	موقع ارتباط المستضد
Antigen presentation	تقديم (عرض) المستضد
Antigen suicide	انتحار المستضد
Antigenic determinant	محدد المستضد
Antigen drift	جنوح المستضد
Antigen shift	تغيير المستصد
Antigenic universe	عالم المستضدات
Antigenicity	القوة الضدية
Antihistamine	مضاد الهستامين
Antiserum	مصل مضاد
Antitoxin	مضاد ذيفان
Apoptosis	موت مبرمج
Arthus reaction	تفاعل أرثص

Association	الترابط
Association cosnstant	ثابت الترابط
Ataxia telangectasia	متلازمة
Atopy	التأقي
Auto-	ذاتي
Autoantibody	أجسام مضادة ذاتية
Autoimmune	مناعي ذاتي
Autoimmune disease	مرض مناعي ذاتي
Autologous	ذاتي المصدر
Autoreactivity	تفاعل ذاتي
Autosomes	سومات ذاتية
Avidity	قوة الارتباط

B

«B1»	«ب ١
B- cells	خلايا «ب»
B- cell receptor	مستقبل خلايا «ب»
B1- cell	خلايا «ب ١ »
B2- cell	خلايا «ب٢»
Basophil	الخلايا القاعدية
B2- microglobulin	المايكرو قلوبين «بيتا ٢»
binding site	موقع الارتباط
Blood	الدم
Blood groups	فصائل الدم
bone marrow	نقى العظام

Booster	جرعة منشطة
Brutons agammaglobulinemia	مرض «بروتون» عديم القلوبينات المناعية:
Bursa of Fabricius	نسيج فابريشص
Bystander	

C

C3 Receptor (C3R)	مستقبل م٣
Calnexin	كالنيكسين
Candidiasis	مرض المبيضات
Capping	التمركز
Caspases	كاسبيزيس
CD	باقة تميز
Cell- mediated immunity (CMI)	مناعة متواسطة بالخلايا (خلوية)
Cellular immunity	مناعة خلوية
Central lymphoid organs	أعضاء ليمفاوية مركزية
CH region	الجزء الثابت «ث».
Chaperon	جابيرون
Chediak- Higashi syndrome	متلازمة شيدياك- هيقاشي
Chemokine	جاذب كيميائي
Chemotaxis	الجذب الكيميائي
(CGD) Chronic granulomatous disease	المرض الحبيبي المزمن
CL region	المنطقة (خ. ث)
Class (antibody)	نوع (أجسام مضادة)
Class I molecules	النوع I من الجزيئات
Class II molecules	النوع II من الجزيئات

Class III molecules	النوع III من الجزيئات
Classical complement pathway	مسار المتممة التقليدي
Clonal anergy	تعطل نسيلي
Clonal deletion	الإقصاء النسيلي
Clonal restriction	التحديد النسيلي
Clonal selection theory	نظرية الاختيار النسيلي
clone	نسيلة
Cluster of differentiation	باقة تميز
Colony stimulating factor	عامل تنبيه النمو
Colostrum	أول اللبن الذي تفرزه الأم بعد الولادة مباشرة
Complement	المتممة
Complement fixation.	تثبيت المتممة
Complementation test.	الاختبار التكميلي
Congenital	تخلقي
Constant region	الجزء الثابت
Contact dermatitis.	التهاب جلدي تلامسي
Contact sensitivity	تحسس تلامسي
Cortex	اللب
Cortical thymocytes	خلايا لبيه توتية
Costimulation	تنبيه مساعد
Crutz feld- Jacob disease (CJD)	مرض كروتز فيلد- جاكوب
cross- link	ارتباط- تقاطعي
Cystic fibrosis	التليف الكيسي
Cyte	خلوي

مستحثات الخلايا	Cytokines
خلايا «ت» المسممة للخلايا	Cytotoxic T- Lymphocytes

D

العامل «د»	«D»
موقع الموت	Death domain
جزيئات دفاعية	Defensis
إفراز حبيبي	Degranulation
فرط التحسس المتأخر	Delayed (type) hypersensitivity
الإقصاء	Deletion
الخلايا المتشجرة	Dendritic cell
إزالة التحسس	Desensitization
محدد المستضد	Determinant
ديكستران	Dextran
هجرة الخلايا	Diapedesis
مستضد مرحلي	Differentition antigen
متلازمة دي جورج	DiGeorge syndrome
الإحساس المباشر	Direct sensing
التمييز	Discriminate
تنوع	Diversity
موقع	Domain
سائد	Dominant

E

تورم	Edema
خلية فاعلة	Effector cell
وعاء ليمفاوي خارج	Efferent lymphatic vessel
احتواء خلوي	Endocytosis

Endogenous	داخلي
Endtoxin	ذيفان داخلي
(ELISA) Enzyme- Linked immunosorbent assay	اختبار مناعي إنزيمي
Eosinophil	خلية حمضية
Epitope	المحدد الضدي(قمة المستضد)
Equivalence	نقطة التوازن
Erythroblastosis fetalis	تحلل كريات الدم الحمراء الجيني
Extracellular Bacteria	بكتيريا غير خلوية
Extravasation	تحرك خارج الأوعية
Exudation	تسرب

F

Fab fragment	موقع ارتباط المستضد
Fab 2 fragment	مواقع ارتباط المستضد
Fas (CD 95)	فاس (ب. ت٩٥)
Fc fragment	القطعة الثابتة
Fc receptor	مستقبل القطعة الثابتة
Fd fragment	قطعة «د».
Fluorescein (FITC)	مادة الفلوريسين المتألقة
Fluorescence	التألق
Follicle-	حويصله
Foreign	جسم غريب

G

Gamma (....) globulin	قلوبين «قاما»
Gammopathy	داء القلوبينات
Gastrointestinal associated lymphoid tissue (GALT).	أنسجة ليمفاوية مرتبطة بالجهاز الهضمي
Gene	جين
Generation of diversity	توليد التنوع
Germinal centers-	مراكز تكاثر
Germ- line	مسار تكاثر
(GVH) graft- versus- host reaction	تفاعل الأنسجة المغروسة ضد المستقبل
Graves disease)	مرض قريفز
Granzymes-	إنزيمات محببة
graft rejection	رفض الأعضاء المغروسة
granuloma	ورم محبب

H

H2 or H-2	هـ٢ أو هـ-٢
H2K, H2D, H2L	هـ٢ ك، هـ٢ د، هـ٢ ل
Hay fever	حمى القش:
Heavy chain	السلسلة الثقيلة:
Helper T sells	خلايا «ت» المساعدة
Hemagglutination	التراص الدموي
Hemagglutination inhibition	تثبيط التراص الدموي
Hetero logo us	متعدد الفصيلة
Heterophil antigen	مستضد متعدد
Hinge region	منطقة المفصل

Homograft	رقعة متجانسة
Histamine	هيستامين
Histocytes	خلايا نسيجية
Histocompatible	متوافق نسيجياً
HLA-A, HLA-B, HLA,C.	ج خ ب «أ»، ج خ ب «ب»، ج خ ب «د»
HLA-D/DR	جينات الخلايا البيضاء البشرية «د» و«در»
Hole in the repertoire	ثقب في مجموع المستقبلات
Homocytotropic antibody	الجسم المضاد الخلوي الذاتي
Human immunodeficiency virus (HIV)	فيروس نقص المناعة الإنساني
(Human leukocyte antigen (HLA) complex)	مركب جينات الكريات البيضاء الإنسانية
Humor or Humoral	خلطي أو سائل
Humoral immunity	المناعة الخلطية
Hybridoma	التحام جيني
Hyper IGM syndrome	متلازمة فرط القلوبينات المناعية «م»
Hyperplasia	تضخم خلوي
Hypersensitivity	فرط التحسس
Hyper variable region	الجزء المفرط التعدد

I

Idiopathic	أمراض مجهولة السبب
Idiotype	نوع محدد
Immediate hypersensitivity	فرط التحسس المباشر
Immune adherence	الالتصاق المناعي
Immune Complexes	المعاقد المناعية

قصور مناعي	(Immune deficiency)
الذاكرة المناعية	Immune memory
المناعة	Immunity
التحصين	Immunization
الامتصاص المناعي	Immunoabsorption
القصور المناعي	Immunodeficiency
اختبار مناعي كهربائي	Immunoelectrophoresis
اختبار مناعي متألق	Immunoluorescence
مستضد مناعي	Immunogen
قلوبين مناعي	Immunoglobulin
انعدام الاستجابة المناعية أو التحمل المناعي	Immanological unresponsivenes or tolerance
مستقبلات مناعية معتمدة على التايروسين في تنشيطها (أيتامز)	Immnorecuptor tyrosine activaion
استشعار غير مباشر	Indirect sensing
الالتهاب	inflammation
المناعه الطبيعية	Innate immunity
حقن	Inoculation
جزيئات لاصقة داخل الخلايا	Intracellular adhesion molecules ICAMS.
انترفيرون ألفا وبيتا وقاما	Interferon α β γ
وسائط الخلايا البيضاء	Interleukin
الباكتيريا الخلوية	Intracellular bacteria

Intravenous immunogloblin	القلوبينات المناعية الوريدية
Isotype	نوعية
Isotype switching	تغيير النوعية

K

Kappa (K) chain	سلسلة (كابا)
Killer cell , NK - cell	الخلايا القاتلة
Killer activation receptor (KARS)	مستقبلات تنشيط التحطيم
Killer inhibitory receptors (KIRs)	مستقبلات تثبيط التحطيم

J

J chain	سلسلة (جي)
Janus Kinases (JAK)	إنزيهات (جانس) المحركة
Junctional diversity	تعدد إرتباطي

L

Lymphatics	الأوعية الليمفاوية
Lymphocyte	خليلة ليمفاوية
Lymphokines	مستحثات الخلايا الليمفاوية
Lymphocyte activated Killer cell (LAK)	خلايا قاتلة منشطة بمستحثات الخلايا الليمفاوية
Lymphoma	ليمفوما
Lymphotoxin	مسمم الليمفاويات
Lysosome	لايسوسوم
Lysozyme	لا يسوزايم
Lambda (L) chain	سلسلة لامبدا

Langerhans cell	خلايا لأنقرهانز
Late-phase reaction	تفاعل مرحلي متأخر
lectin	ليكتين
Leprosy	الجزام
Leukocyte	خلايا بيضاء
Ligand	رابط

M

Macrophges	الخلايا البلعمية الكبيرة
Major histocompatibility complex (MHC)	مركب التوافق النسيجي الرئيسي
Mannan-binding lectin (MBL)	اللاكتين رابط – المانين
Mononuclear phagocyte system	جهاز الخلايا وحيدة النواة البلعمي

N

Neutropenia	نقص تعداد الخلايا المحايدة
Null cell	خلية غير محددة

O

Oncogcne	جين ورمي (سرطاني)
Ontogeny	التطور الجيني
Opportunistic infection	العدوى الميكروبية الانتهازية
Opsonin	محفز بلعمة
Opsonization	تحفيز البلعمة

P

Parasite	طفيل
Paratope	باراتوب
Passive immunity	المناعة السلبية

Patching	التجمع
Pathogen- associated mobculer patterns (PAMPs)	جزيئات النمط المتكرر المرتبطة بالميكروبات
Pathology	علم الأمراض
Pattern recognition receptors	مستقبلات النمط المتكرر
Perforin	المادة الخارقة:
Peripheral lymphoid tissues	الأنسجة الليمفاوية الطرفية
Peripheral tolerance	التحمل المناعي الطرفي
Peyers patches	تجمعات بايرز الليمفاوية
Phagocytes	خلايا بلعمية
Phagocytosis	البلعمة
Pharyngeal pouch	التجويف الحلقي
Phenotype	التركيب النوعي
Pinocytosis	إبتلاع بالرشف
Plasma	المصل
Plasma cell	خلية بلازمية
Platelet or thrombocyte	صفائح دموية
Platelet- activating factor (PAF)	عامل منشط الصفائح الدموية
Pluripotent cell	الخلية المتعددة
Poison ivy	سم أيفي
Pock weed mitogen	مادة بوكوييد
Polyclonal	متعدد النسيلة
Positive selection	انتقاء موجب
Post- capillary venules	شعيرات ما قبل الشرايين

ما قبل خلايا «ب»	Pre- B cells
راسب	Precipitin
الترسيب	Precipitation
التقديم	Presentation
التجمع الأولي	Primary follicles
استجابة مناعية أولية	Primary Immune response
مهيأ	Primed
المواقع المميزة	Privileged sites
المعالجة	Processing
الخلايا المتخصصة في تقديم المستضدات	Professional antigen presenting cells
خلايا أولية	Progenitors
موت الخلايا المبرمج	Programmed cell death
بروبيردين	(Properdin
مسار البروبيردين	properdin
بروستا قلاندينز	prostaglandins
بروتيوسوم	Proteosome
المناعة الدفاعية	Protective immunity
بروتين أ	Protein A
خلية توتية أولية	Prothymocyte
أوالى	Protozoa
قيح	Pus

Pyrogens	مسببات حرارة

R

Radio allersosorbent test (RAST)	اختبار تحسسي مشع (راست
Radio immunoassay (RIA)	اختبار مناعي مشع
Receptor	مستقبل
Receptor- associated tyrosine kinase	المستقبل المرتبط بالتايروسين كاينيز
Recessive	جين متنحي
Recombination activating gene (RAG)	جين تنشيط الارتباط
Red pulp	اللب الأحمر
Rejection	رفض الرقعة
Repertoire	المدى التعرفي
Respiratory burst	الومضة التنفسية
Reticulum)	الهيكل النسيجي
Rhesus (Rh) system	الجهاز الريصي
Rheumatoid factor (RF)	العامل الروماتيدي

S

S value	القيمة «س»
Secondary follicle	حويصلة ثانوية
Secondary immune respmse	استجابة مناعية ثانوية
Second- set rejection	رفض الرقع الثاني
Secretory Componsnt	مكون إفرازي
Secretory IgA	(ق. م. أ) المغرز
Selectins	سيكيلنينز

Self	«الذات»
Self education	التعلم الذاتي
Self tolerance	التحمل الذاتي
Sensitization	التحسس
Sensitized cell	خلية متحسسة
Sepsis	إنتان
Seroconvcrsion	تحول مصلي
Serologically defined (SD) determinant	رصد مصلي لمستضد
Serology	علم الأمصال
Serum	مصل
Serum sickness	مرض المصل
Severe combined immunodeficiency (SCID)	قصور المناعة الحاد المزدوج
Sib	أخ
Signal transduction	انتقال الإشارة
Specificity	التحديد
Spleen)	الطحال
Splenomegaly	تضخم الطحال
Src family tyrosine kinase	مجموعة (إس أر. سي) تايروسين كاينيز
Stem cell	خلية جذعية
Subclass	تنوع فرعي
Superantigen	مستضد متفوق
Suppressor T cells	خلايا «ت» المثبطة
Systemic lupus erythematosus	مرض الذئبة الحمراء

T

T cell	خلية «ت»
T- cell receptor	مستقبل خلية «ت»
T cell- replacing factor	عامل إزاحة خلية «ت»
T regulatory (Treg) cells	خلايا «ت» المنظمة
TAP associate Protein	البروتين المرتبط بـ (تات)
Target cell	خلايا مستهدفة
Tat	«تات»
Template theory	نظرية القاعدة
Th1 cells	خلايا «ت» مساعدة (١)
Th2 cells	خلايا ت المساعدة (٢)
Thymocyte	خلية توتية
Thymus	الغدة التوتية
Thymus- dependent area	المنطقة المعتمدة على الغدة التوتية
Titer	أعلى تخفيف موجب (تايتر)
Tobrance	تحمل
Tolergen	متحملة
Toll-like receptors	مستقبلات شبيهة «بتول»
Tonsils	اللوز
Toxin	ذيفان
Toxoid	ذيفان معالج
Trans	ترانز
Transduction	انتقال
Transfection	التحام

Transplanation atigen	مستضد إغتراس
Transport piece	القطعة الناقلة
Transporters associated with antigen processing)	الناقلات المرتبطة بمعالجة المستضد (نمم-١ ونمم-٢) (تاب-١ وتاب-٢)
Tuberculin test	الاختبار السلي
Tuberculosis	السل
Tumor necrosis factor TNF-α	عامل تنخر السرطان - ألفا (ع. ت.س-أ)
Tumor specific transplantation antigens TSTA or TSA	مستضدات الاغتراس المسرطنة المحددة

U

Urticaria	الشري (أرتيكاريا)

V

Vaccination	تطعيم (تحصين)
Vaccinia	فاكسينيا
Valence	القوة الرابطة
Variable region	الجزء المتغير
vasoconstriction	انقباض الأوعية الدموية
Vasodilatation	توسع الأوعية الدموية
Vasculitis	التهاب جدران الأوعية الدموية
VH region	المنطقة المتغيرة في السلسلة الثقيلة
VL region	المنطقة المتغيرة في السلسلة الخفيفة

W

Wheal	تورم
Wheal and flare reaction	تفاعل تورم وإحمرار

White blood cells	كريات دم بيضاء
White pulp	اللب الأبيض
Wild type	النوع السائد
Wiskot-aldrich syndrame	متلازمة ويسكوت ألدريخ

X

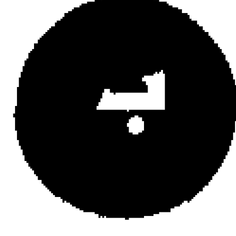
Xeno	مقدمة تعنى بين الفصيلة الواحدة
Xenogeneic	رقعة مصدرها فصيلة مختلف
Xenograft	تبادل الرقع بين فصائل مختلف

Z

Zymosan	زايموسان

كشاف الموضوعات

أ



ح

خ

د

ذ

ر

www.ksu.edu.sa

ISBN 9789960559599
9 789960 559599